



Чому ми старіємо? Основні ознаки старіння

Угіс Клетнієкс¹, Аудріус Буткявічюс², В. В. Гладішев³, С. С. Соколовський⁴

¹Латвійська асоціація довголіття, м. Юрмала, ²ГО «Міжнародний інформаційний Нобелівський центр. Офіційне представництво в Україні», м. Дніпро, ³Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ⁴Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Старіння – поступовий і незворотний патофізіологічний процес, що виявляється зниженням функцій тканин і клітин, значною різноманітністю патологій, пов'язаних зі старінням, включаючи нейродегенеративні й серцево-судинні захворювання, метаболічні розлади, підвищений ризик захворювань скелета та імунної системи. Хоча сучасні медичні досягнення зробили певний внесок у здоров'я людини і дали змогу значно подовжити тривалість життя, однак вони ще не в змозі запобігти різним хронічним захворюванням, що виникають разом зі старінням суспільства та є поширеними причинами інвалідності, смерті людей похилого віку.

Мета роботи – аналіз сучасних поглядів щодо причин і маніфестації процесів старіння; узагальнення цих даних сприятиме розробленню стратегії з уповільнення перебігу процесу старіння.

Тривалість життя людини тісно пов'язана зі зниженням можливостей репарації та регенерації тканин і органів. У відповідь на стрес на молекулярному, клітинному та системному рівнях генетичні, епігенетичні та регуляторні чинники зумовлюють зниження фізіологічних можливостей організму. При цьому задіяні складні молекулярні механізми (як-от вкорочення теломерів, накопичення пошкоджень ДНК, метаболічні зміни та надмірне утворення вільних радикалів), які в сукупності впливають на швидкість старіння. Зокрема, вони пригнічують проліферацію клітин, змінюють метаболізм і експресію генів, а також індують високі рівні вільних радикалів, підтримуючи фенотип клітини, що старіє. Хоча кількість ранніх клітин, які старіють, невисока, вони можуть обмежувати регенераційну здатність стовбурових клітин тканин і призводити до накопичення клітинних пошкоджень, спричиняючи в такий спосіб вікові захворювання.

Висновки. Сучасні досягнення у високопродуктивній геноміці, транскриптоміці, протеоміці й метаболоміці дають змогу охарактеризувати, кількісно визначити тисячі епігенетичних маркерів, транскриптів, білків, метаболітів і можуть виявити загальні зміни, що відбуваються з віком, у складних організмах на молекулярному рівні. Інтеграція цих молекулярних маркерів і пов'язаних молекулярних механізмів у комплексне оцінювання біологічного віку для запобігання асоційованому з віком функціональному зниженню та захворюваності стає надзвичайно актуальною в медичній науці, тому має бути реалізована на практиці якомога швидше.

Ключові слова: старіння, природний добір, геномна нестабільність, знос теломерів, епігенетичні зміни, втрата протеостазу.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 1(44). С. 88-98

Why do we age? The main signs of aging

Ugis Kletnieks, Audrius Butkevichius, V. V. Hladyshev, S. S. Sokolovskyi

Aging is a gradual and irreversible pathophysiological process. This is manifested in the decline of tissue and cell functions and a significant variety of pathologies associated with aging, including neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, metabolic disorders, increased risk of diseases of the skeleton and the immune system. Although modern medical advances have made a certain contribution to human health and greatly extended life expectancy, along with the aging of society, various chronic diseases are gradually emerging, which are the most important causes of disability and death of the elderly.

Aim. The aim of the work is to analyze modern ideas in the field of causes and manifestations of aging processes for the possibility of developing a strategy to slow down its course. At the molecular and cellular level, aging is a complex biological process involving the gradual deterioration of various cellular and molecular processes in the body over time.

The length of a person's life is closely related to the decrease in the possibilities of repair and regeneration of tissues and organs. In response to stress at the molecular, cellular, and systemic levels, genetic, epigenetic, and environmental regulatory factors cause a decrease in the body's physiological capabilities. They use complex molecular mechanisms that together contribute to aging. Molecular mechanisms (such as telomere shortening, accumulation of DNA damage, metabolic changes, and excessive free radical generation) strongly link various factors to the rate of aging. Collectively, these mechanisms inhibit cell proliferation, alter metabolism and gene expression, and induce

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/289224>

UDC 57.017.67.02/.04:612.67.014:616-053.9

DOI: [10.14739/2409-2932.2024.1.289224](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.289224)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):88-98

Keywords: aging, natural selection, genomic instability, telomere wear, epigenetic changes, loss of proteostasis.

*E-mail: gladishevuv@gmail.com

Received: 17.10.2023 // Revised: 27.10.2023 // Accepted: 07.11.2023

high levels of free radicals, maintaining a senescent cell phenotype. Although the number of early senescent cells is low, they can limit the regenerative capacity of tissue stem cells and lead to the accumulation of cellular damage, thereby contributing to age-related diseases.

Conclusions. Current advances in high-throughput genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics enable the characterization and quantification of thousands of epigenetic markers, transcripts, proteins, metabolites, and can reveal general changes that occur with age in complex organisms at the molecular level. Thus, the integration of these molecular markers and related molecular mechanisms into a comprehensive assessment of biological age to prevent age-related functional decline and morbidity is becoming an increasingly pressing issue in medical science and should be implemented in practice as soon as possible.

Keywords: aging, natural selection, genomic instability, telomere wear, epigenetic changes, loss of proteostasis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):88-98

Старіння – поступовий і незворотний патолофізіологічний процес, що виявляється зниженням функцій тканин і клітин, значною різноманітністю патологій, пов'язаних зі старінням, включаючи нейродегенеративні й серцево-судинні захворювання, метаболічні розлади, підвищений ризик захворювань скелета та імунної системи. Хоча сучасні медичні досягнення зробили певний внесок у здоров'я людини і дали змогу значно подовжити тривалість життя, однак вони ще не в змозі запобігти різним хронічним захворюванням, що виникають разом зі старінням суспільства та є поширеними причинами інвалідності, смерті людей похилого віку.

Мета роботи

Аналіз сучасних поглядів щодо причин і маніфестації процесів старіння; узагальнення цих даних сприятиме розробленню стратегії з уповільнення перебігу процесу старіння.

На молекулярному та клітинному рівнях старіння є складним біологічним процесом, який пов'язаний із поступовим погіршенням різних клітинних і молекулярних процесів в організмі. Хоча механізми старіння до цього часу остаточно не вивчено, розрізняють кілька груп теорій, згідно з якими намагаються пояснити цей процес:

1. Генетичні теорії. Їхня сутність полягає в тому, що старіння запрограмовано в генах людини. Одним із прикладів є теломерна теорія, за якою клітини людського організму мають обмежену здатність до поділу та розмножуються тому, що «захисні кришки» на кінцях хромосом, які називають теломерами, коротшають;

2. Теорії пошкодження клітин. Ці теорії основним фактором старіння визначають накопичення пошкоджень клітин і тканин. Так, теорія вільних радикалів передбачає, що їх поява з часом зумовлює пошкодження клітин. Згідно з мітохондріальною теорією, старіння зумовлює вікова дисфункція мітохондрій;

3. Гормональні теорії. Відповідно до цих теорій, саме зниження рівня статевих гормонів та гормона росту зумовлює процес старіння (теорія занепаду). У гіперфункціональній теорії порушення нормальних фізіологічних процесів пояснюють змінами активності кількох сигнальних і метаболічних шляхів (дисліпідемія, гіперінсулінемія тощо);

4. Епігенетичні теорії. Епігенетика – це зміна експресії генів, яка відбувається без змін у коді ДНК в послідовності пар основ. Епігенетичні зміни можуть впливати на

старіння шляхом змін активності генів і функцій клітини. Основна ідея – втрата інформації в результаті епігенетичного дрейфу. Розробленням цієї теорії займається професор Гарвардського університету Д. А. Сінклер [1];

5. Теорії еволюції. Згідно з цими теоріями, старіння є наслідком еволюційних процесів. Наприклад, теорія антагоністичної плейотропії передбачає, що певні гени, які мають сприятливий вплив у ранньому віці, можуть мати шкідливий вплив у подальшому житті, викликаючи старіння.

Зазначимо, що ці теорії не виключають одна одну, адже складний процес старіння зумовлений не одним фактором. Відтак, учені продовжують вивчати різні чинники, пов'язані з механізмами старіння, а також розробляти терапевтичні заходи та стратегії, що сприяють підвищенню якості й тривалості життя людини.

Наука все ще шукає першу молекулу життя (перший реплікатор), яка мала бути виникнути, щоб копіювати себе і розвиватися. Вважають, що весь відомий живий світ походить від одного спільного предка LUCA (Last Universal Common Ancestor), рушійною силою еволюції є природний добір, а результатом – сформована людина. Природний добір формує організми для оптимального виживання й успішного розмноження. Мутації, що викликають проблеми виживання та відтворення, не передаються майбутнім поколінням. Смертність при народженні та в ранньому віці від несприятливих ознак (мутацій) є вищою, ніж у репродуктивному періоді життя. Риси, які мають згубний вплив наприкінці життя, буде передано наступним поколінням, вони не зникнуть у ході еволюції. Сила природного добору є мірою того, наскільки він впливає на виживання чи розмноження; з віком вона зменшується.

Еволюційна теорія старіння ґрунтується на зменшенні сили природного добору. Для більшості організмів природний світ є небезпечним, оскільки в ньому багато хижаків, патогенів, аварій та інших загрозливих факторів. Отже, в природних популяціях деякі особини гинуть, не доживши до старіння. З віком сила природного добору зменшується і не впливає на продуктивність особин у пізньому віці. Отже, добір не усуває сприятливих впливів і не в змозі нейтралізувати шкідливий вплив віку. Наприклад, корисна чи шкідлива мутація виникла лише після припинення репродуктивного періоду, коли вона не вплине на функції розмноження та не буде передана нащадкам. Якщо мутація виникла раніше, наприклад під час репродуктивного періоду, то її вплив на вік не буде

помітним для селекції. Екологічно індукована смертність є високою, тому особини, які б продемонстрували мутацію, могли вже померти.

Згідно з гіпотезою антагоністичної плейотропії, шкідливі фенотипічні ефекти генів, що спостерігають в особин старшого віку, не зникають, оскільки мають певні переваги в «молодості» – репродуктивному віці.

Ознаки старіння, або біомаркери. Донині не визначено конкретний клінічний параметр, який би доказово опишував процес старіння. Органи людини в різному віці функціонують неоднаково, що зумовлено перенесеними захворюваннями, способом життя та іншими факторами. Щоб зрозуміти процеси старіння в організмі, необхідно усвідомити, яким чином воно відбувається на рівні органів, тканин, клітин і молекул. На молекулярному рівні процеси старіння помітні набагато швидше, ніж на рівні органів або всього організму.

Для того, щоб можна було зробити висновки щодо процесів старіння, потрібні точні критерії – ознаки старіння, специфічні біомаркери. Розглядають ідею щодо можливої ідентифікації таких конкретних ознак, і спочатку було визначено шість ознак (біологічних особливостей) раку, що спостерігають при розвитку пухлини [2,3,4].

Ознаки старіння об'єднані концепцією, що описує фундаментальні клітинні та молекулярні зміни, які спричиняють процеси старіння. Ці особливості описують основні біологічні зрушення, що відбуваються на клітинному рівні і, як вважають дослідники, лежать в основі старіння тканин і органів. Перелік ознак старіння запропонований у 2013 році науковцями в галузі геронтології, він став фундаментом для розуміння складності цих процесів старіння.

Кожна ознака в ідеалі має відповідати таким критеріям:

1. має з'явитися при нормальному старінні;
2. її експериментальне посилення має прискорювати старіння;
3. її експериментальне послаблення має затримувати нормальний процес старіння і, таким чином, продовжувати тривалість здорового життя.

Щодо останнього критерію, то його досягти найскладніше, навіть якщо він стосується лише одного аспекту старіння. Ознаки старіння є взаємопов'язаними, тобто експериментальна зміна однієї конкретної ознаки може впливати на інші [5].

Перелік ознак старіння включає:

1. Нестабільність геному. Ця особливість полягає в накопиченні пошкоджень ДНК і мутацій у клітинах із часом, що може спричинити дисфункцію клітин і тканин;
2. Укорочення теломерів. Теломери – захисні «ковпачки» на кінцях хромосом, які вкорочуються в клітинах. Оскільки теломери стають коротшими, клітини втрачають здатність до поділу та регенерації, відбувається загибель клітин, старіння (стан, у якому зупиняється ріст, – реплікативне старіння);
3. Епігенетичні зміни. До них належать зміни в структурі ДНК і пов'язаних із нею білках, що може впливати на експресію генів. З часом епігенетичні зміни можуть

порушити нормальну регуляцію генів і призводять до старіння;

4. Порушення протеостазу. Протеостаз передбачає механізми стабілізації правильно складених білків, а також механізми деградації білків. Накопичення нескладених, складних або пошкоджених білків може порушити функцію клітин і зумовити розвиток окремих вікових захворювань;

5. Порушення розпізнавання поживних речовин. Сигнальні шляхи поживних речовин у клітинах, такі як інсулін/IGF-1 і mTOR, є критично важливими для координації клітинного метаболізму та росту. Різні шляхи, що визначають внутрішньоклітинний і позаклітинний рівні, інтегруються та координуються за допомогою гормональних сигналів. При надлишковому поглинанні поживних речовин визначають анаболізм і зберігання, а дефіцит запускає гомеостатичні механізми, наприклад, мобілізацію внутрішніх запасів через аутофагію. Шляхи детермінації поживних речовин при метаболічних захворюваннях людини зазвичай є дерегульованими. Порушення регуляції цих сигнальних шляхів в осіб похилого віку може призвести до змін у споживанні поживних речовин і пошкодити клітинний гомеостаз;

6. Мітохондріальна дисфункція. Мітохондрії – клітинні органели, що виробляють енергію. З віком погіршується функція мітохондрій, збільшується кількість вільних радикалів – активних форм кисню, порушується вироблення енергії, що призводить до змін клітинного метаболізму;

7. Старіння клітин (сенесценція). Старіння клітин є незворотною зупинкою росту. Клітини можуть увійти в цей стан у відповідь на стрес або пошкодження. Накопичення клітин, що старіють, з часом може спричинити дисфункцію тканин і запалення;

8. Виснаження стовбурових клітин. Стовбурові клітини мають здатність регенерувати та відновлювати тканини. Однак у міру дорослішання здатність стовбурових клітин до поділу і диференціювання знижується, а отже знижується здатність до регенерації тканин;

9. Змінені міжклітинні зв'язки. Клітини взаємопов'язані за допомогою різних сигнальних молекул. З віком зв'язок між клітинами може порушуватися, що спричиняє дисфункції тканин, розлади і запалення.

Сукупний вплив цих механізмів на тканини і рівні організму спричиняє процес старіння, зумовлює функціональне зниження, підвищену вразливість до хвороб і, зрештою, призводить до смерті.

Ці особливості не є незалежними одна від одної і часто взаємодіють, посилюючи і прискорюючи процеси старіння. Розуміння цих ознак є важливим для планування втручань і терапій, спрямованих на конкретні аспекти старіння, а також на терапевтичні цілі, що сприятиме більш здоровому старінню в майбутньому.

Основними (первинними) ознаками старіння вважають найважливіші пошкодження клітин і драйвери прискореного старіння: геномну нестабільність, вкорочення теломерів, епігенетичні зміни та порушення протеостазу.

Нестабільність генома. Пошкодження ДНК впливає на більшість аспектів старіння (якщо не на всі), що робить його загальною причиною цього процесу. Ідентифікація пошкодження ДНК та його зв'язку зі старінням дасть уявлення про втручання для запобігання віковим дисфункціям і захворюванням [6].

Цілісності та стабільності генома загрожують екзогенні (хімічні, фізичні та біологічні фактори), а також ендогенні чинники (як-от помилки реплікації ДНК, дефекти сегрегації хромосом, процеси окиснення та спонтанні гідролітичні реакції). Широкий діапазон генетичних дефектів, зумовлених цими зовнішніми або внутрішніми ураженнями, включає точкові мутації, делеції, транслокації, вкорочення теломерів, розриви одинарної та подвійної спіралі, хромосомні перебудови, хромосомні втрати, дефекти ядерної архітектури та вірусні інтеграційні порушення генів або транспозонів. Усі ці молекулярні зміни та спричинені ними геномний мозаїцизм можуть призводити і до нормального, й до патологічного, прискореного старіння [7,8].

У кожній клітині організму розриви та відновлення ДНК відбуваються тисячі разів на день і здебільшого відновлення відбувається так само. Протягом еволюції організми виробили складний набір механізмів відновлення та підтримки ДНК для боротьби з пошкодженням ядерної ДНК і мітохондріальної ДНК (мтДНК), а також забезпечення належної архітектури та стабільності хромосом. Коли людина старіє, мережі репарації ДНК втрачають ефективність, що збільшує накопичення геномних пошкоджень і вивільнення ДНК у цитозоль за межами клітинного ядра. Поглибивши розуміння цих процесів, можна вибудовувати нові терапевтичні стратегії.

Геномна нестабільність є важливою причиною старіння клітин у багатьох видів. Це призводить до дерегуляції експресії генів і, як наслідок, прискореного старіння клітин, припинення їх росту (старіння) і, зрештою, до загибелі. Ендогенне пошкодження ДНК вважають основним біомаркером геномної нестабільності, зокрема розривів подвійної спіралі ДНК. Пошкодження ДНК активує відповідь на пошкодження ДНК і шляхи контрольних точок клітинного циклу – сигнальні шляхи p53-p21 і p16INK4a-pRb. У такий спосіб клітинний цикл блокується, щоб запобігти передачі дефектної генетичної інформації клітинам потомства [9,10].

Ядерна ДНК клітин старих людей накопичує велику кількість соматичних мутацій. Інші типи пошкоджень, як-от хромосомна анеуплоїдія та варіації кількості копій, також пов'язані зі старінням. Усі ці зміни ДНК можуть вплинути на важливі гени та шляхи транскрипції, що призведе до дисфункції клітин, та може зрештою порушити цілісність тканин і гомеостаз організму. Це особливо важливо, коли пошкодження ДНК впливає на стовбурові клітини, пригнічуючи їхню роль у процесах відновлення тканин або призводячи до їх виснаження, що, у свою чергу, спричиняє старіння та підвищує сприйнятливість до вікових патологій. Мутаційне навантаження на гістологічно нормальні тканини людини є досить

значним. Наприклад, нормальні епітеліальні клітини стравоходу молодих людей уже містять сотні мутацій, а в середньому віці можуть містити понад 2000 мутацій на клітину [11].

Накопичення мутацій ДНК може відбуватися протягом усього життя. Їх повне відновлення потребувало б надмірного витрачання енергетичних ресурсів, що пов'язані з повним усуненням усіх екзогенно індукованих геномних ушкоджень і вирішенням ендогенних проблем. Клітини віддають перевагу виживанню над цілісністю генома. Ці дані також свідчать, що, подібно до канцерогенезу, самих мутацій драйверів може бути недостатньо для прискорення старіння. Їм потрібне мікросередовище, створене немутагенними факторами сприяння. Порівняльний аналіз ландшафту мутацій у видів ссавців показав, що видоспецифічна швидкість накопичення соматичних мутацій обернено корелює з тривалістю життя [12]. Поки немає чітких доказів того, що нормальна швидкість мутації відповідає за старіння, але багато досліджень показали, що недоліки у відновленні пошкоджень ДНК можуть спричинити старіння. Отже, зміни у механізмах відновлення ДНК прискорюють процеси старіння і лежать в основі кількох прогероїдних синдромів людини [13].

На відміну від ядерної ДНК, мтДНК є кільцевою і містить лише екзони, не має захисту від гістонів й ефективної системи відновлення генів. Ці властивості роблять мтДНК більш сприйнятливою до мутацій, ніж ядерну ДНК. Крім того, враховуючи роль мітохондрій як клітинних електростанцій, дихальний ланцюг може відчувати витік електронів високої енергії, що є основним джерелом окиснювального стресу та наступного збільшення утворення мутацій у мтДНК [14]. Зменшену кількість копій мтДНК і збільшену кількість мутацій мтДНК визначають у різних тканинах організмів, які старіють [15]. Окиснювальний стрес також викликає вивільнення мтДНК у цитоплазму. Вивільнена мтДНК може зв'язуватися з cGAS (циклічною GMP-AMP-синтазою) і брати участь у старінні клітин, активуючи сигнальний шлях STING (стимулятор гена інтерферону). Сигнальний шлях STING тісно пов'язаний із SASP (секреторний фенотип, асоційований зі старінням). Сигнальний шлях cGAS-STING є ключовим медіатором запалення в умовах інфекції, клітинного стресу та пошкодження тканин [16]. Крім того, мтДНК експортується позаклітинно та циркулює в інтерстиціальній та спинномозковій рідині. Циркулююча позаклітинна мтДНК є новим сигналом для мітохондріальної комунікації між дистальними тканинами. Це пов'язано з неврологічними розладами та системним запаленням [17].

Зміни в структурі nucleus accumbens можуть призвести до старіння. Білки Lamin A/C, продукти генів LMNA, насамперед lamin A і C, є основними компонентами ядерної пластини та мають важливе значення для підтримки правильної ядерної структури. Вони є важливими компонентами складної білкової сітки, яка лежить в основі внутрішньої ядерної мембрани та забезпечує жорсткість

ядра й цитозоллю. Ген LMNA містить інструкції для створення кількох дещо різних білків, які називаються ламіни. Сотні мутацій гена LMNA виявлені при кількох дегенеративних захворюваннях, включаючи нейропатії, м'язові дистрофії, ліподистрофії та синдром Хатчінсона–Гілфорда. Дефіцит ламіна В1 також є загально визнаною ознакою клітинного старіння, оскільки рівень ламіна В1 знижується зі старінням.

Кодуюча частина ДНК – гени – становлять лише 1,5 % (екзони), а решта 98,5 % (інтрони, або «сміттєва ДНК») – це некодуєча частина. Майже 50 % генома людини складається з мобільних генетичних елементів повторюваної ДНК («стрибаючих» генів), які не кодують білки [18].

Дослідження показали, що одна з небажаних послідовностей ДНК, зокрема VNTR2-1, справді «працює» на посилення активності гена теломерази, а ген теломерази є активнішим у людей із довшими послідовностями VNTR2-1. Однак менша послідовність не обов'язково означає меншу тривалість життя. Це означає нижчу активність гена теломерази та коротшу довжину теломерів, що може зменшити ймовірність розвитку раку [19]. Це відкриття свідчить, що «сміттєва ДНК» також зумовлює генетичне різноманіття старіння. Нещодавно з'ясовано, що довші теломери пов'язані з вищим ризиком раку та інших захворювань, і це спростовує гіпотезу про те, що довгі теломери важливі для довголіття [20]. Клітини, які зазнають злоякісної трансформації, мають «обійти» реплікативне старіння та можливу клітинну смерть, пов'язану з прогресивним укороченням теломерів (обмеження Хейфліка стверджує, що клітини можуть ділитися 50–60 разів); це відбувається в результаті послідовного поділу клітин [21,22]. Для цього злоякісні клітини реактивують та експресують теломеразу, щоб подовжити свої теломери й досягти клітинного безсмертя, «прикметної ознаки раку». У цьому випадку теломераза є біомаркером і терапевтичною мішенню для діагностики та лікування потенційних хворих на рак [23].

Серед мобільних елементів (транспозонів) генома людини розрізняють ДНК-транспозони і ретротранспозони. Ретротранспозони складаються з довгих вкраплених ядерних елементів (LINE – Long interspersed ядерних елементів), які кодують необхідні білки для ретротранспозиції, і SINE (Short interspersed ядерних елементів), які є короткими некодувальними РНК, що використовують білковий механізм LINE. Транспозони ДНК рухаються за механізмом «вирізання / вставлення», а ретротранспозони відтворюються за механізмом «копіювання / вставлення», використовуючи РНК (ядерну зворотну транскриптазу) як проміжну речовину, що названа ретротранспозицією [24]. Ретротранспозони здатні викликати сильний мутагенез; наприклад, ретротранспозонні шторми можна спостерігати при хворобі Альцгеймера [25]. Під час старіння та хвороби упаковка хроматину вже не така щільна, і транспозони активуються. З цих причин ретротранспозони також називають супермутагенами. Щільна упаковка гетерохроматину пригнічує активність «стрибаючих» генів транспозонів, тим самим захищаючи

від вікових захворювань, включаючи рак. Ці «стрибаючі» гени, «вбудовуючись» між важливими генами-супресорами (TP53, BRCA1, BRCA2, INK4, PTEN, APC, MADR2, DPC4 тощо), можуть викликати мутації в них і спричинити рак. Ретротранспозони активуються в клітинах, що старіють, протягом усього життя та зумовлюють шкідливі ефекти через генетичні й епігенетичні зміни, а також через активацію імунних шляхів. Нуклеїнові кислоти, які виробляють ретротранспозони, ідентифікуються як чужорідна ДНК у клітині, і після активації сигнального шляху cGAS-STING відбувається експресія інтерферонів [26].

Дослідження показали, що покращені механізми відновлення ДНК корелюють із довголіттям. У багатьох видів ссавців сиртуїн-6 (SIRT6) відіграє важливу роль у репаративній ефективності ДНК. Надмірна експресія SIRT6 у мишей зменшує геномну нестабільність, покращує відновлення дволанцюгових розривів ДНК і продовжує тривалість життя, хоча інші пояснення, зокрема покращення метаболізму глюкози та відновлення енергетичного гомеостазу, можуть бути залучені для пояснення впливу SIRT6 на довголіття [27].

Характеристика аеля столітнього SIRT6 (centSIRT6) засвідчує, що він є більш потужним супресором ретротранспозонів LINE1 (мобільний елемент, 17 % ДНК людини – довгий вкраплений ядерний елемент 1), який забезпечує посилене відновлення подвійних розривів ДНК і сильніше вбиває ракові клітини порівняно з нормальним диким типом (диким типом) SIRT6. Зауважимо, що centSIRT6 показав слабкішу деацетилазну активність, але сильнішу активність mADPr (моно-АДФ-Д-рибоза) при різних концентраціях NAD⁺ і субстратах. Крім того, centSIRT6 мав сильнішу взаємодію з Lamin A/C (LMNA), що пов'язано з посиленням рибозилуванням LMNA. Результати свідчать, що підвищена експресія SIRT6 сприяє довголіттю людини шляхом покращення підтримки стабільності генома, підвищення активності mADPr і посилення взаємодії з LMNA.

Ці висновки підтверджують, що втручання, спрямовані на зменшення мутаційного тягаря ядерної ДНК, покращення або перенаправлення механізмів її відновлення, можуть затримати старіння та виникнення вікових захворювань, однак додаткових доказів досі немає.

Лікування нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ), як-от ламівудин та ставідин, що пригнічують або послаблюють ретротранспозицію, подовжує тривалість життя мишей без гена Sirt6 і покращує тривалість життя внаслідок покращення фенотипів кісток і м'язів. Так само лікування старих мишей дикого типу НІЗТ знижує рівень маркерів пошкодження ДНК. Крім того, скерованість на ретротранспозони антисмисловими олігонуклеотидами збільшує тривалість життя прогероїдних мишей [28].

НІЗТ розроблено для лікування синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), викликаного інфекцією вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ). Дослідники припускають, що препарати НІЗТ можуть бути ефективними в лікуванні хвороби Альцгеймера шляхом інгібування нейрозапа-

лення. Інтенсивно вивчають можливості застосування НІЗТ за новими показаннями, що пов'язані з процесами старіння. Наприклад, основною метою дослідження, що нині продовжують у США (ознайомитись можна за покликанням: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04500847>), є оцінювання безпеки та переносності емтрицитабіну в людей похилого віку з діагностованими легкими когнітивними порушеннями або ранньою появою хвороби Альцгеймера. Це дослідження здійснюють за участю пацієнтів із хворобою Альцгеймера легкого та середнього ступеня тяжкості, включаючи осіб із легкими когнітивними порушеннями. Суб'єкти повинні мати позитивний результат на амілоїдну патологію, бути віком від 50 до 85 років і, крім клінічного діагнозу хвороби Альцгеймера з раннім початком, бути здоровими, як визначено дослідником на основі історій хвороби. Учасники мають бути негативними щодо ВІЛ/ВГВ і пройти всі скринінгові оцінки на основі критеріїв «залучення / виключення». Майбутні клінічні випробування серед людей похилого віку з препаратами, що спрямовані на різні функції ретротранспозонів, можуть визначити нові стратегії втручання для уповільнення процесу старіння та запобігання віковим патологіям.

Епігенетичні зміни. Інформаційна теорія старіння стверджує, що втрата епігенетичної інформації, особливо зміни в процесах метилювання, є основним рушієм процесу старіння. Зв'язок між втратою епігенетичної інформації та захворюванням ретельно досліджують. Порушення епігенетичної інформації призводить до старіння, а відновлення цілісності епігенома усуває ці ознаки старіння. Епігенетика стосується змін у фенотипі або експресії генів, спричинених механізмами, відмінними від змін у послідовності пар основ ДНК. Епігенетичні механізми включають метилювання ДНК, модифікації гістонів, ремоделювання хроматину та транскрипційні зміни, індуковані некодувальними РНК (нкРНК) [29]. Різноманітність епігенетичних змін, що зумовлюють старіння, включає зміни в процесах метилювання ДНК, аномальні посттранскрипційні модифікації гістонів, аберрантне ремоделювання хроматину та дерегульовану функцію нкРНК. Ці регуляторні та часто оборотні зміни впливають на експресію генів та інші клітинні процеси, що призводять до виникнення та прогресування низки вікових патологій (як-от нейродегенерація, метаболічний синдром та захворювання кісток). Широкий спектр ферментних систем бере участь у встановленні та підтримці епігенетичних процесів. Ці ферменти включають ДНК-метилтрансферази, гістонові ацетилази, деацетилази, метилази та деметилази, а також білкові комплекси, що залучені в ремоделювання хроматину, синтез та утворення нкРНК.

Метилювання ДНК регулює експресію генів шляхом залучення білків, що беруть участь у репресії генів, шляхом інгібування зв'язування факторів транскрипції з ДНК. Метилювання в п'ятій позиції цитозину (5mC) у ДНК є основною епігенетичною модифікацією у ссавців; 5-гідроксиметилцитозин (5hmC) є стабільною модифікацією основи ДНК, яка виникає з 5-метилцитозину

через сімейство з 10–11 білків транслокації. Обидві ці модифікації діють як епігенетичні маркери. Порівняно з клітинами, що спочивають і проліферують, клітини, які старіють, мають менше модифікацій цитозину. Нещодавнє дослідження засвідчило, що дезамінування та окисне пошкодження 5mC – основні фактори соматичного мутагенезу, який змінюється зі старінням у ссавців. Відомо, що метилювання ДНК змінюється з віком у процесі, який називається «епігенетичний дрейф».

Ландшафт метилювання ДНК людини змінюється кілька разів. Ранні дослідження описували пов'язане з віком глобальне гіпометилювання, але наступні свідчать, що специфічні локуси, включаючи кілька генів-супресорів пухлин і цільових генів Polycomb, стають гіперметилюваними з віком. Клітини пацієнтів і мишей із прогероїдними синдромами мають зміни метилювання ДНК, подібні до тих, що виявляють під час нормального старіння. Функціональні наслідки більшості цих вікових епімутацій неясні. Більшість змін стосуються інтронів і міжгенних ділянок.

Метилювання ДНК зменшується під час старіння, насамперед у ділянках, що містять гетерохроматинові повтори, а гіперметилювання відбувається в CpG-ділянках промоторів. У 2013 році Стів Горват виявив кореляцію між метилюванням ДНК і віком людини, створивши перший епігенетичний годинник [30]. Цей годинник вимірює біологічний вік і прогнозує тривалість життя. У 2018 році Левін розробив другий епігенетичний годинник «DNAm PhenoAge». Цей годинник підтвердив внутрішні зв'язки між епігенетичним годинником і деякими механізмами старіння, як-от активація прозапальних та інтерферонових сигнальних шляхів, механізми транскрипції та трансляції, відповідь на пошкодження ДНК [31]. Усе більше досліджень підтверджують, що зміни, пов'язані зі старінням, можна виявити за допомогою метилювання ДНК. Так, окремі науковці доводять, що епігенетичні годинники можуть сприяти розумінню процесу старіння мозку та передбачити ризик деменції. Крім того, біологічний годинник людей із жировою дистрофією печінки працює швидше, ніж зазвичай, а годинник людей-довгожителів, які не мали такої проблеми, – повільніше. Дослідження, що передбачало дієту, фізичну активність, мамографію (дослідження DAMA) і покращення харчових звичок, уповільнило годинник ДНК mGrimAge і сприяло здоровому старінню у жінок, які брали участь у дослідженні [32,33]. Метилювання ДНК крові чутливе до фізіологічних змін, які відбуваються в кількох системах органів, і D. W. Belsky et al. визначили міру метилювання ДНК крові. Так, DunedinPoAm (DunedinPoAm – Dunedin(P)ace(o)f(A)ging(m)ethylation) оцінює швидкість старіння пацієнтів. Автори виявили, що DunedinPoAm пов'язаний із підвищеним ризиком хронічних захворювань і смертності у літніх чоловіків. Крім того, підлітки, які виростили в сім'ях з нижчим соціально-економічним статусом, частіше мали DunedinPoAm, що часто передбачало меншу тривалість здорового життя [34].

Хроматин модулює генну активність, регулюючи доступ до геномного матеріалу через розташування гістонів і посттрансляційні модифікації [34]. Локалізація, вихід із нуклеосом та посттрансляційна модифікація основних нуклеосомальних білків (H2, H3, H4) відіграють провідну роль у регуляції активності генів [35,36]. Глобальна втрата гістонів у тканинах та їхні посттрансляційні модифікації тісно пов'язані зі старінням. Втрата гістону лінкера H1.4 впливає на початкову транскрипцію та доступність хроматину [37]. Підвищена експресія гістонів подовжує тривалість життя дрозодів. Підвищене ацетилювання гістону H4K16 або триметилювання H3K4, знижене триметилювання H3K9 або H3K27 виявляють у фібробластах людей похилого віку та пацієнтів із прогероїдними синдромами. Ці модифікації гістонів можуть призвести до змін транскрипції, втрати клітинного гомеостазу та пов'язаного з віком зниження метаболічної активності.

Дефекти метилювання гістонів і ДНК були причетні до кількох захворювань, включаючи рак. Ці дефекти можуть впливати на регуляцію довжини теломерів, а отже зумовлювати фенотип захворювання.

Зазначимо, що втрата мітки гетерохроматину (перетворюється на еухроматин, а ДНК стає активною) на теломерах призводить до їх подовження [38]. Гістондеметилази модулюють тривалість життя, спрямовуючись на ключові шляхи довголіття, як-от сигнальний шлях інсуліну / інсулінозалежного фактора росту-1 (IGF-1).

Доцільно продовжувати дослідження модифікаторів гістонів як частини терапевтичної стратегії проти вікового погіршення когнітивних функцій, хоча залишається незрозумілим, яким чином ці втручання впливають на старіння та довголіття: через суто епігенетичні механізми, долучаючись до відновлення ДНК і геномної стабільності, чи й через транскрипційні зміни, що здійснюють вплив на метаболічні або сигнальні шляхи.

На додаток до модифікаторів ДНК і гістонів кілька хромосомних білків і факторів ремоделювання хроматину, як-от білок гетерохроматину 1a (HP1a), білки групи Polycomb, що беруть участь у відновленні геномної стабільності ДНК, також можуть модулювати старіння [39]. Зміни в цих епігенетичних факторах призводять до глибоких змін в архітектурі хроматину, включаючи глобальну втрату та перерозподіл гетерохроматину, що є частими явищами у «старих» клітинах. Причинова роль цих змін хроматину в старінні була ретельно вивчена на безхребетних, у яких мутації втрати функції в HP1a зменшують тривалість життя, а його надмірна експресія збільшує здоров'я та довголіття [40]. Подібні дослідження на ссавцях все ще обмежені, але у більшості досліджень встановлено, що релаксація гетерохроматину призводить до старіння та вікових патологій, а підтримка гетерохроматину (щільне упакування хроматину) сприяє довголіттю.

Крім структурних аномалій, числові аномалії, зокрема анеуплоїдія та гетероплоїдія, також зумовлюють старіння [41,42]. Числові аномалії, також відомі як анеуплоїдія, включають ауосоми (хромосоми 1-22), а також гомосоми (X- або Y-хромосоми) [43]. На відміну від молодих

людей, хромосомні делеції значно збільшені в культивованих лімфоцитах людей похилого віку. Показано, що аномальні конституційні (мейотична рекомбінація) і набуті («стирання» теломерів) істотно впливають на формування анеуплоїдії. З одного боку, згідно з гіпотезою мимовільної втрати, сам організм має підмножину ауосом зі спадковими відмінностями за частотою випадків набутої анеуплоїдії, і схильність цієї хромосоми до набуття анеуплоїдії зростає з віком. З іншого боку, відмінності за швидкістю зношування теломерів через окиснювальний стрес можуть призвести до втрати хромосом, і конкретний механізм може бути пов'язаний із локалізацією полімерів у мітотичних клітинах.

Y-хромосома є найменшою хромосомою і містить найменшу кількість генів. Її біологічні функції вивчено невичерпно. Дослідження показали, що з віком багато чоловіків починають втрачати Y-хромосоми в клітинах крові, що пов'язано з багатьма проблемами зі здоров'ям, включаючи хвороби серця, рак і підвищений ризик смерті. Деякі дослідження показують, що втрата Y-хромосоми може допомогти пояснити, чому чоловіки, як правило, помирають у трохи молодшому віці, ніж жінки, або чому існують гендерні відмінності при деяких видах раку. В останніх дослідженнях вивчали зв'язок між кількома типами раку та втратою Y-хромосоми [44]. Особливий ген Y-хромосоми, відомий як KDM5D, підвищує ймовірність метастазування певних типів колоректального раку. В іншому дослідженні встановлено, що коли деякі клітини втрачають Y-хромосому, пухлини сечового міхура краще уникають впливу імунної системи, і ризик агресивного раку сечового міхура зростає. Один із співавторів праці [45] Ден Теодореску, доктор медичних наук, директор онкологічного центру Cedars-Sinai, зауважив: «Це дослідження вперше продемонструвало зв'язок між втратою Y-хромосоми та реакцією імунної системи на рак. Втрата Y-хромосоми дає змогу клітинам раку сечового міхура уникати дії імунної системи та дуже агресивно рости».

Дослідники також повідомляють, що коли Y-хромосому видаляли у мишей-самців, то тварини гинули раніше, ніж її носії, можливо, через те, що їхня серцева тканина ставала фіброзною та втрачала еластичність [46,47]. На думку генетиків, це найкращий доказ того, що втрата Y-хромосоми шкодить здоров'ю.

Механізми, що лежать в основі дії всіх названих епігенетичних факторів, збігаються в модуляції рівнів експресії генів. Старіння викликає збільшення транскрипційного шуму та аномалії у продукуванні та дозріванні багатьох мРНК (інформаційних РНК). Неправильна функція гена (експресія) через змінену епігенетичну регуляцію впливає на його активність, через транскрипцію – на мРНК, через трансляцію – на виробництво білка в рибосомах (протеом) [48,49]. Порівняння тканин молоді людини та особи похилого віку на основі мікрочипів дало змогу виявити пов'язані з віком транскрипційні ознаки в результаті епігенетичних змін, що відбуваються під час старіння.

Вплив довкілля також викликає зміни в регуляції генів через зміни метилювання ДНК і модифікацію гістонів. Він спричиняє епігенетичні зміни, пов'язані зі старінням, включаючи прискорення епігенетичних (біологічних) годинників. Зміни в експресії генів у результаті старіння впливають на певні біологічні процеси, як-от запалення, згортання білка, регуляція позаклітинного матриксу і мітохондріальна функція, що значно поширені та дерегульовані під час старіння [50,51]. Загальні моделі експресії генів (патерни) під час старіння в різних тканинах можуть допомогти скерувати майбутні втручання, спрямовані на покращення здоров'я й тривалості життя. Ефективність і точність транскрипції та посттранскрипції знижуються зі старінням, і знання щодо негативних наслідків цього щодо протеома (точного синтезу білка) відкривають нові можливості для стратегій довголіття.

Відновлення епігенетичної інформації (репрограмування епігенома). Саме з відновленням епігенетичної інформації пов'язані великі надії на майбутнє омолодження організму, породжуючи навіть припущення про досягнення порогу безсмертя. Шінья Яманака та Джон Б. Гердон, лауреати Нобелівської премії з фізіології та медицини 2012 року, виявили, що зрілі спеціалізовані клітини можна перепрограмувати, щоб вони стали незрілими клітинами, здатними розвиватися в будь-яку тканину тіла. Їхні відкриття революціонізували традиційне розуміння розвитку клітин і організмів. Названі Ш. Яманакою фактори транскрипції (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) експресуються в ембріональних стовбурових (ES) клітинах, і їх надмірна експресія може індукувати плюрипотентність у соматичних клітинах і миші, й людини. Це свідчить, що названі фактори регулюють мережу сигнальних шляхів розвитку, необхідних для плюрипотентності клітин [52].

У лабораторіях Бостона здійснили експеримент, під час якого в старих сліпих мишей вдалося відновити зір, розвинути мозок, який став молодшим і розумнішим, відновити м'язову й ниркову тканини. Експерименти показали, що старіння є оборотним процесом, який можна рухати «вперед і назад за бажанням»; зокрема, на цьому наголосив експерт із запобігання старінню Д. Сінклер, професор генетики в Інституті Блаватника Гарвардської медичної школи та співдиректор Центру П. Ф. Гленна. У публікації, яка містить результати роботи його лабораторії та досліджень інших міжнародних учених, він зауважив, що «наші організми зберігають резервну копію нашої молодості, яку можна стимулювати до регенерації» [53].

Зважаючи на ці відкриття, у пошуки «джерела вічного життя» вкладають величезні кошти. Одним із прикладів є Altos Labs (<https://altoslabs.com>). Засновник і колишній генеральний директор Amazon зробив величезні інвестиції в Altos Labs, біотехнологічний стартап, який зосереджений на «програмуванні відновлення клітин для відновлення їхнього здоров'я та стійкості, запобігання хворобам, трансформації медицини». За даними лондонської Financial Times, у перший день роботи Altos Labs отримала 3 мільярди доларів фінансування.

Втрата протеостазу. Старіння та різні нейродегенеративні захворювання (хвороба Альцгеймера, хорея Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Паркінсона, катаракта) пов'язані передусім з порушенням протеостазу, що призводить до накопичення неправильно згорнутих білків. Окиснені, гліковані або убіквітовані білки часто утворюють агрегати – внутрішньоклітинні включення або позаклітинні амілоїдні бляшки. Втрата або зміна протеостазу може призвести до аномальної агрегації білка, спричиняючи такі патології, як метаболічні розлади, хвороби серця, нейродегенерація (бета-амілоїд, тау-білок, альфа-синуклеїн), механічна крихкість (слабкість сполучної тканини) і рак. Вплив подразників із довкілля або стресу, старіння або фізіологічні зміни є факторами, що можуть змінити функціональну активність мережі протеостазу.

Клітини людини експресують понад 10 000 різних білків [54], більшість із них мають згорнутися у чітко визначені тривимірні структури, щоб забезпечити безліч клітинних функцій. Незважаючи на те, що нативна конформація певного білка кодується його амінокислотою послідовністю [55], багато білків у клітині потребують допомоги молекулярних шаперонів та інших факторів для ефективного згортання та згортання в біологічно відповідний часовий масштаб [56]. Крім того, для нормального функціонування білки часто мають підтримувати структурну гнучкість або містити значні неструктуровані ділянки, що призводить до їх неправильного згортання й агрегації [57]. Навіть стабільно згорнуті протеїни можуть розгорнутися і, можливо, агрегувати в стресових умовах, як-от за високих температур. Врешті білки стають остаточно неправильно згорнутими або більше не потрібні функціонально, і вони мають бути розщеплені, щоб уникнути шкідливих наслідків їхньої постійної присутності. Отже, підтримка інтактного протеома (протеостазу) потребує не тільки суворого контролю початкового виробництва та згортання білка, але й підтримки його конформації, контролю кількості та субклітинної локалізації і, зрештою, руйнування шляхом деградації.

На кожному з цих етапів працює складна мережа протеостазу, щоб підтримувати збалансований протеом. Порушення протеостазу призводить до пристосувальних змін у клітині. Щоб впоратися з цією ситуацією, клітини розробили кілька механізмів для зменшення неправильного згортання й усунення неправильно згорнутих білків. Одним із таких механізмів є утворення шаперонів, які зв'язуються з незавершеними пептидними ланцюгами. Це запобігає передчасному згортанням пептидів і допомагає їм згорнутися в правильну форму. У мережі протеостазу діють різні класи молекулярних шаперонів. Ці фактори забезпечують згортання *de novo* в переповнених клітинних середовищах і підтримують білки в розчинному, неагрегованому стані. Крім того, в умовах, що негативно впливають на згортання або розчинність, деякі шаперони діють на деградацію та просторове секвестрування неправильно складених білків, таким чином

захищаючи решту протеома від дрейфу від небажаних взаємодій [58].

Шаперони також зменшують денатурацію білка, яка відбувається, коли клітини відчувають тепловий шок, тому ці білки також називають білками теплового шоку [59,60,61]. Дослідження засвідчили, що дисрегуляція шаперонів знижує рівні розчинних білків теплового шоку (Hsp70, Hsp90 і Hsp40) у мишачих і нематодних моделях хвороби Альцгеймера. Крім того, агреговані білки, які накопичуються в мозковій тканині, зазнають убіквітування, а неправильно згорнуті білки скеровуються на деградацію в системі убіквітин – протеосома та на аутофагосомно-лізосомний шлях [62,63], зменшуючи нейротоксичність. Шляхи аутофагії також пригнічують агрегація білків [64,65,66].

Дефекти в деяких шляхах протеостазу також призводять до спадкових захворювань, наприклад, кістозного фіброзу. Мутація в RPS9 призводить до передчасного старіння у мишей [67]. Інший механізм, що призводить до колапсу мережі протеостазу, пов'язаний з уповільненою, тривалою трансляцією та кумулятивним окисним пошкодженням білків, що «відволікає» шаперонів від згортання здорових білків, необхідних для клітинного гомеостазу [68]. Крім того, багато вікових нейродегенеративних захворювань, включаючи бічний аміотрофічний склероз і хворобу Альцгеймера, спричинені мутаціями в білках, що роблять їх внутрішньо схильними до неправильного згортання та агрегації, тим самим переважуючи механізми відновлення, елімінації та обміну білків, необхідних для підтримки здорового стану клітини [2].

Мережа протеостазу також руйнується, коли механізми контролю якості виходять з ладу. Наприклад, через порушення функції реакції розгорнутого білка в ендоплазматичному ретикулумі стабілізація належним чином згорнутих білків порушується, а механізми деградації білка в протеосомі або лізосомі є недостатніми. Зниження активності протеосом спостерігали в старих органах, включаючи мозок риби *Nothobranchius furzeri*. Крім того, деякі моноубіквітинильовані білки накопичуються в старіючих тканинах дрозофіл, мишей, мавп і людини на гістоні 2A.

Впровадження високопродуктивних технологій omics у цій галузі разом із вивченням структурної та крос-зв'язкової біохімії може забезпечити новий підхід до розуміння механізмів диференціального протеостазу у здорових і хворих тілах. Ці дані можуть бути використані для розроблення цільової генної терапії.

І старіння, і рак мають низку подібних ознак. Окремі ознаки старіння (наприклад, геномна нестабільність, епігенетичні зміни, хронічне запалення та дисбактеріоз) дуже схожі на специфічні ознаки раку, і тому є загальними метаознаками. Навпаки, інші характерні ознаки старіння (наприклад, виснаження теломерів і виснаження стовбурових клітин) діють на можливе пригнічення онкогенезу, і тому їх можна вважати антагоністичними ознаками. Неєфективна макроаутофагія та старіння – дві характерні

ознаки, що мають залежні від контексту онкосупресивні або пухлинні ефекти [3].

Однак, на відміну від раку, старіння не є молекулярною хворобою. На найнижчому рівні – нормальні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, як-от mTOR, що керують розвитком і ростом клітин, стають гіперфункціональними пізніше в житті, викликаючи вікові захворювання, що підсумовують старіння. Головною ознакою старіння в усього живого є вікові захворювання. Крім того, ознаки старіння можна представити як часову шкалу, де початкова гіперфункція супроводжується дисфункцією, пошкодженням органів і функціональним зниженням [69].

Висновки

1. Тривалість життя людини тісно пов'язана зі зниженням можливостей до репарації та регенерації тканин і органів. У відповідь на стрес на молекулярному, клітинному та системному рівнях генетичні, епігенетичні та регуляторні чинники довкілля зумовлюють зниження фізіологічних можливостей організму. Вони використовують складні молекулярні механізми (вкорочення теломерів, накопичення пошкоджень ДНК, метаболічні зміни та надмірне утворення вільних радикалів), які в сукупності впливають на швидкість старіння.

2. У сукупності ці механізми пригнічують проліферацію клітин, змінюють метаболізм і експресію генів, а також індуюють високі рівні вільних радикалів, підтримуючи фенотип клітини, що старіє. Хоча кількість ранніх клітин, що старіють, невисока, вони можуть обмежувати регенераційну здатність стовбурових клітин тканин і призводити до накопичення клітинних пошкоджень, спричиняючи вікові захворювання. Сучасні досягнення у високопродуктивній геноміці, транскриптоміці, протеоміці та метаболоміці дають змогу охарактеризувати і кількісно визначити тисячі епігенетичних маркерів, транскриптів (транскриптом – мРНК), білків (протеом) і метаболітів (метаболом) та можуть виявити загальні зміни, що відбуваються з віком у складних організмах на молекулярному рівні.

3. Інтеграція цих молекулярних маркерів і пов'язаних молекулярних механізмів у комплексне оцінювання біологічного віку для запобігання асоційованому з віком функціональному зниженню та захворюваності стає надзвичайно актуальною в медичній науці, тому має бути реалізована на практиці якомога швидше.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні та вдосконаленні фармакотерапевтичних засобів, що сприяють біовітальізації організму та підвищують якість життя людини.

Фінансування

Дослідження здійснили в рамках ініціативної науково-дослідної роботи без залучення спеціального фінансування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Uģis Kleitnieks, доктор MBA, член правління Центру компетентних технологій та розумних матеріалів, Латвійська асоціація довголіття, м. Юрмала.

ORCID ID: 0000-0002-5300-0974

Audrius Butkevichius, д-р медицини, модератор проєктів з військової медицини, ГО «Міжнародний інформаційний Нобелівський центр. Офіційне представництво в Україні», м. Дніпро.

ORCID ID: 0009-0007-3243-7951

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5935-4856

Соколовський С. С., аспірант каф. державного управління і місцевого самоврядування, Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6559-9777

Information about authors:

Uģis Kleitnieks, Doctor of MBA, Member of the Board of the Smart Materials and Technologies Competence Center, Latvian Longevity Association, Jurmala.

Audrius Butkevichius, MD, Moderator of Projects on Military Medicine, International Nobel Information Centre, Official Representation in Ukraine, Dnipro.

Hladyshch V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Sokolovskiy S. S., graduate student of the Department of State Administration and Local Self-Government, National Technical University "Dnipro Polytechnic", Ukraine.

References

1. Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(11):679-90. doi: [10.1038/nrm.2016.93](https://doi.org/10.1038/nrm.2016.93)
2. López-Otín C, Kroemer G. Hallmarks of Health. *Cell.* 2021 Jan 7;184(1):33-63. doi: [10.1016/j.cell.2020.11.034](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.034). Epub 2020 Dec 18. Erratum in: *Cell.* 2021;184(7):1929-39.
3. López-Otín C, Pietrocola F, Roiz-Valle D, Galluzzi L, Kroemer G. Meta-hallmarks of aging and cancer. *Cell Metab.* 2023;35(1):12-35. doi: [10.1016/j.cmet.2022.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.11.001)
4. López V, Fernández AF, Fraga MF. The role of 5-hydroxymethylcytosine in development, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2017;37:28-38. doi: [10.1016/j.arr.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.05.002)
5. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell.* 2014;159(4):709-13. doi: [10.1016/j.cell.2014.10.039](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.039)
6. Schumacher B, Pothof J, Vijg J, Hoeijmakers JHJ. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature.* 2021;592(7856):695-703. doi: [10.1038/s41586-021-03307-7](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03307-7)
7. Simon M, Yang J, Gigas J, Earley EJ, Hillpot E, Zhang L, et al. A rare human centenarian variant of SIRT6 enhances genome stability and interaction with Lamin A. *EMBO J.* 2022;41(21):e110393. doi: [10.15252/embj.2021110393](https://doi.org/10.15252/embj.2021110393)
8. Vijg J, Dong X. Pathogenic Mechanisms of Somatic Mutation and Genome Mosaicism in Aging. *Cell.* 2020;182(1):12-23. doi: [10.1016/j.cell.2020.06.024](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.024)
9. Williams AB, Schumacher B. p53 in the DNA-Damage-Repair Process. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(5):a026070. doi: [10.1101/cshperspect.a026070](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026070)
10. Regulski MJ. Cellular Senescence: What, Why, and How. *Wounds.* 2017;29(6):168-74.
11. Martincorena I, Fowler JC, Wabik A, Lawson AR, Abascal F, Hall MW, et al. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. *Science.* 2018;362(6417):911-7. doi: [10.1126/science.aau3879](https://doi.org/10.1126/science.aau3879)
12. Cagan A, Baez-Ortega A, Brzozowska N, Abascal F, Coorens TH, Sanders MA, et al. Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals. *Nature.* 2022;604(7906):517-24. doi: [10.1038/s41586-022-04618-z](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04618-z)
13. Hennekam RCM. Pathophysiology of premature aging characteristics in Mendelian progeroid disorders. *Eur J Med Genet.* 2020;63(11):104028. doi: [10.1016/j.ejmg.2020.104028](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104028)
14. Son JM, Lee C. Mitochondria: multifaceted regulators of aging. *BMB Rep.* 2019;52(1):13-23. doi: [10.5483/BMBRep.2019.52.1.300](https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.1.300)
15. Chiang JL, Shukla P, Pagidas K, Ahmed NS, Karri S, Gunn DD, et al. Mitochondria in Ovarian Aging and Reproductive Longevity. *Ageing Res Rev.* 2020;63:101168. doi: [10.1016/j.arr.2020.101168](https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101168)
16. Quan Y, Xin Y, Tian G, Zhou J, Liu X. Mitochondrial ROS-Modulated mtDNA: A Potential Target for Cardiac Aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:9423593. doi: [10.1155/2020/9423593](https://doi.org/10.1155/2020/9423593)
17. Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, Li J. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):391. doi: [10.1038/s41392-022-01251-0](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0)
18. Fagundes N, Bisso-Machado R, Figueiredo P, Varal M, Zani A. What We Talk About When We Talk About "Junk DNA". *Genome Biol Evol.* 2022;14(5):evac055. doi: [10.1093/gbe/evac055](https://doi.org/10.1093/gbe/evac055)
19. Xu T, Cheng D, Zhao Y, Zhang J, Zhu X, Zhang F, et al. Polymorphic tandem DNA repeats activate the human telomerase reverse transcriptase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(26):e2019043118. doi: [10.1073/pnas.2019043118](https://doi.org/10.1073/pnas.2019043118)
20. DeBoy EA, Tassia MG, Schratz KE, Yan SM, Cosner ZL, McNally EJ, et al. Familial Clonal Hematopoiesis in a Long Telomere Syndrome. *N Engl J Med.* 2023;388(26):2422-33. doi: [10.1056/NEJMoa2300503](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300503)
21. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961;25:585-621. doi: [10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6)
22. Shay JW. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(6):584-93. doi: [10.1158/2159-8290.CD-16-0062](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0062)
23. Robinson NJ, Schieman WP. Telomerase in Cancer: Function, Regulation, and Clinical Translation. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):808. doi: [10.3390/cancers14030808](https://doi.org/10.3390/cancers14030808)
24. Solyom S, Kazazian HH Jr. Mobile elements in the human genome: implications for disease. *Genome Med.* 2012;4(2):12. doi: [10.1186/gm311](https://doi.org/10.1186/gm311)
25. Macciardi F, Giulia Bacalini M, Miramontes R, Boattini A, Taccioli C, Modenini G, et al. A retrotransposon storm marks clinical phenocopy to late-onset Alzheimer's disease. *Geroscience.* 2022;44(3):1525-50. doi: [10.1007/s11357-022-00580-w](https://doi.org/10.1007/s11357-022-00580-w)
26. Gorbunova V, Seluanov A, Mita P, McKerrow W, Fenyö D, Boeke JD, et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. *Nature.* 2021;596(7870):43-53. doi: [10.1038/s41586-021-03542-y](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03542-y)
27. Tian X, Firsanov D, Zhang Z, Cheng Y, Luo L, Tomblin G, et al. SIRT6 Is Responsible for More Efficient DNA Double-Strand Break Repair in Long-Lived Species. *Cell.* 2019;177(3):622-638.e22. doi: [10.1016/j.cell.2019.03.043](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.043)
28. Della Valle F, Reddy P, Yamamoto M, Liu P, Saera-Vila A, Bensaddek D, et al. *LINE-1* RNA causes heterochromatin erosion and is a target for amelioration of senescent phenotypes in progeroid syndromes. *Sci Transl Med.* 2022;14(657):eabl6057. doi: [10.1126/scitranslmed.abl6057](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl6057)
29. Roichman A, Elhanati S, Aon MA, Abramovich I, Di Francesco A, Shahar Y, et al. Restoration of energy homeostasis by SIRT6 extends healthy lifespan. *Nat Commun.* 2021;12(1):3208. doi: [10.1038/s41467-021-23545-7](https://doi.org/10.1038/s41467-021-23545-7)
30. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013;14(10):R115. doi: [10.1186/gb-2013-14-10-r115](https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115)
31. Sen P, Shah PP, Natívio R, Berger SL. Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging. *Cell.* 2016;166(4):822-39. doi: [10.1016/j.cell.2016.07.050](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.050)
32. Levine ME, Lu AT, Quach A, Chen BH, Assimes TL, Bandinelli S, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Ageing (Albany NY).* 2018;10(4):573-91. doi: [10.18632/aging.101414](https://doi.org/10.18632/aging.101414)
33. Loomba R, Gindin Y, Jiang Z, Lawitz E, Caldwell S, Djedjos CS, et al. DNA methylation signatures reflect aging in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *JCI Insight.* 2018;3(2):e96685. doi: [10.1172/jci.insight.96685](https://doi.org/10.1172/jci.insight.96685)
34. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, Baccarelli A, Corcoran DL, Gao X, et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. *Elife.* 2020;9:e54870. doi: [10.7554/eLife.54870](https://doi.org/10.7554/eLife.54870)
35. Cutter AR, Hayes JJ. A brief review of nucleosome structure. *FEBS Lett.* 2015;589(20 Pt A):2914-22. doi: [10.1016/j.febslet.2015.05.016](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.05.016)
36. Burd CJ, Archer TK. Chromatin architecture defines the glucocorticoid response. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;380(1-2):25-31. doi: [10.1016/j.mce.2013.03.020](https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.03.020)
37. Gokey NG, Ward JM, Milliman EJ, Deterding LJ, Trotter KW, Archer TK. The loss of the H1.4 linker histone impacts nascent transcription

- and chromatin accessibility [Internet]. Biorxiv. 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2023.05.14.540702>
38. Blasco MA. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat Rev Genet.* 2007;8(4):299-309. doi: [10.1038/nrg2047](https://doi.org/10.1038/nrg2047)
 39. Swer PB, Sharma R. ATP-dependent chromatin remodelers in ageing and age-related disorders. *Biogerontology.* 2021;22(1):1-17. doi: [10.1007/s10522-020-09899-3](https://doi.org/10.1007/s10522-020-09899-3)
 40. Larson K, Yan SJ, Tsurumi A, Liu J, Zhou J, Gaur K, et al. Heterochromatin formation promotes longevity and represses ribosomal RNA synthesis. *PLoS Genet.* 2012;8(1):e1002473. doi: [10.1371/journal.pgen.1002473](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002473)
 41. Wu Q, Li B, Liu L, Sun S, Sun S. Centrosome dysfunction: a link between senescence and tumor immunity. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):107. doi: [10.1038/s41392-020-00214-7](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00214-7)
 42. Jackson-Cook C. Constitutional and acquired autosomal aneuploidy. *Clin Lab Med.* 2011;31(4):481-511, vii. doi: [10.1016/j.cll.2011.08.002](https://doi.org/10.1016/j.cll.2011.08.002)
 43. Martin JM, Kellett JM, Kahn J. Aneuploidy in cultured human lymphocytes: I. Age and sex differences. *Age Ageing.* 1980;9(3):147-53. doi: [10.1093/ageing/9.3.147](https://doi.org/10.1093/ageing/9.3.147)
 44. Cáceres A, Jene A, Esko T, Pérez-Jurado LA, González JR. Extreme Downregulation of Chromosome Y and Cancer Risk in Men. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(9):913-20. doi: [10.1093/jnci/djz232](https://doi.org/10.1093/jnci/djz232)
 45. Abdel-Hafiz HA, Schafer JM, Chen X, Xiao T, Gauntner TD, Li Z, et al. Y chromosome loss in cancer drives growth by evasion of adaptive immunity. *Nature.* 2023 Jul;619(7970):624-31. doi: [10.1038/s41586-023-06234-x](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06234-x)
 46. Riaz M, Mattisson J, Polekhina G, Bakshi A, Halvardson J, Danielsson M, et al. A polygenic risk score predicts mosaic loss of chromosome Y in circulating blood cells. *Cell Biosci.* 2021;11(1):205. doi: [10.1186/s13578-021-00716-z](https://doi.org/10.1186/s13578-021-00716-z)
 47. Sano S, Horitani K, Ogawa H, Halvardson J, Chavkin NW, Wang Y, et al. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality. *Science.* 2022;377(6603):292-7. doi: [10.1126/science.abn3100](https://doi.org/10.1126/science.abn3100)
 48. Hernando-Herraez I, Evano B, Stubbs T, Commere PH, Jan Bonder M, Clark S, et al. Ageing affects DNA methylation drift and transcriptional cell-to-cell variability in mouse muscle stem cells. *Nat Commun.* 2019 Sep 25;10(1):4361. doi: [10.1038/s41467-019-12293-4](https://doi.org/10.1038/s41467-019-12293-4)
 49. Bhadra M, Howell P, Dutta S, Heintz C, Mair WB. Alternative splicing in aging and longevity. *Hum Genet.* 2020;139(3):357-69. doi: [10.1007/s00439-019-02094-6](https://doi.org/10.1007/s00439-019-02094-6)
 50. Ferioli M, Zauli G, Maiorano P, Milani D, Mirandola P, Neri LM. Role of physical exercise in the regulation of epigenetic mechanisms in inflammation, cancer, neurodegenerative diseases, and aging process. *J Cell Physiol.* 2019;234(9):14852-64. doi: [10.1002/jcp.28304](https://doi.org/10.1002/jcp.28304)
 51. Tabula Muris Consortium. A single-cell transcriptomic atlas characterizes ageing tissues in the mouse. *Nature.* 2020;583(7817):590-5. doi: [10.1038/s41586-020-2496-1](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2496-1)
 52. Liu X, Huang J, Chen T, Wang Y, Xin S, Li J, et al. Yamanaka factors critically regulate the developmental signaling network in mouse embryonic stem cells. *Cell Res.* 2008;18(12):1177-89. doi: [10.1038/cr.2008.309](https://doi.org/10.1038/cr.2008.309)
 53. Lu Y, Brommer B, Tian X, Krishnan A, Meer M, Wang C, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature.* 2020;588(7836):124-9. doi: [10.1038/s41586-020-2975-4](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2975-4)
 54. Kulak NA, Geyer PE, Mann M. Loss-less Nano-fractionator for High Sensitivity, High Coverage Proteomics. *Mol Cell Proteomics.* 2017;16(4):694-705. doi: [10.1074/mcp.O116.065136](https://doi.org/10.1074/mcp.O116.065136)
 55. Anfinsen CB. Principles that govern the folding of protein chains. *Science.* 1973;181(4096):223-30. doi: [10.1126/science.181.4096.223](https://doi.org/10.1126/science.181.4096.223)
 56. Balchin D, Hayer-Hartl M, Hartl FU. In vivo aspects of protein folding and quality control. *Science.* 2016;353(6294):aac4354. doi: [10.1126/science.aac4354](https://doi.org/10.1126/science.aac4354)
 57. Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:27-68. doi: [10.1146/annurev-biochem-061516-045115](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045115)
 58. Sontag EM, Samant RS, Frydman J. Mechanisms and Functions of Spatial Protein Quality Control. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:97-122. doi: [10.1146/annurev-biochem-060815-014616](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014616)
 59. Sabath N, Levy-Adam F, Younis A, Rozales K, Meller A, Hadar S, et al. Cellular proteostasis decline in human senescence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(50):31902-13. doi: [10.1073/pnas.2018138117](https://doi.org/10.1073/pnas.2018138117)
 60. Li Y, Xue Y, Xu X, Wang G, Liu Y, Wu H, et al. A mitochondrial FUNDC1/HSC70 interaction organizes the proteostatic stress response at the risk of cell morbidity. *EMBO J.* 2019;38(3):e98786. doi: [10.15252/embj.201798786](https://doi.org/10.15252/embj.201798786)
 61. Koyuncu S, Loureiro R, Lee HJ, Wagle P, Krueger M, Vilchez D. Rewiring of the ubiquitinated proteome determines ageing in *C. elegans*. *Nature.* 2021;596(7871):285-90. doi: [10.1038/s41586-021-03781-z](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03781-z)
 62. Ciechanover A, Orian A, Schwartz AL. Ubiquitin-mediated proteolysis: biological regulation via destruction. *Bioessays.* 2000;22(5):442-51. doi: [10.1002/\(SICI\)1521-1878\(200005\)22:5<442::AID-BIES6>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(200005)22:5<442::AID-BIES6>3.0.CO;2-Q)
 63. Dikic I, Wakatsuki S, Walters KJ. Ubiquitin-binding domains – from structures to functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(10):659-71. doi: [10.1038/nrm2767](https://doi.org/10.1038/nrm2767)
 64. Klaips CL, Jayaraj GG, Hartl FU. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *J Cell Biol.* 2018;217(1):51-63. doi: [10.1083/jcb.201709072](https://doi.org/10.1083/jcb.201709072)
 65. Labbadia J, Morimoto RI. The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu Rev Biochem.* 2015;84:435-64. doi: [10.1146/annurev-biochem-060614-033955](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-033955)
 66. Montibeller L, de Belleruche J. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Alzheimer's disease (AD) are characterised by differential activation of ER stress pathways: focus on UPR target genes. *Cell Stress Chaperones.* 2018;23(5):897-912. doi: [10.1007/s12192-018-0897-y](https://doi.org/10.1007/s12192-018-0897-y)
 67. Shcherbakov D, Nigri M, Akbergenov R, Briikova M, Mantovani M, Petit PI, et al. Premature aging in mice with error-prone protein synthesis. *Sci Adv.* 2022;8(9):eab19051. doi: [10.1126/sciadv.abl9051](https://doi.org/10.1126/sciadv.abl9051)
 68. Gerashchenko MV, Peterfi Z, Yim SH, Gladyshev VN. Translation elongation rate varies among organs and decreases with age. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(2):e9. doi: [10.1093/nar/gkaa1103](https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1103)
 69. Blagosklonny MV. Hallmarks of cancer and hallmarks of aging. *Aging (Albany NY).* 2022;14(9):4176-87. doi: [10.18632/aging.204082](https://doi.org/10.18632/aging.204082)