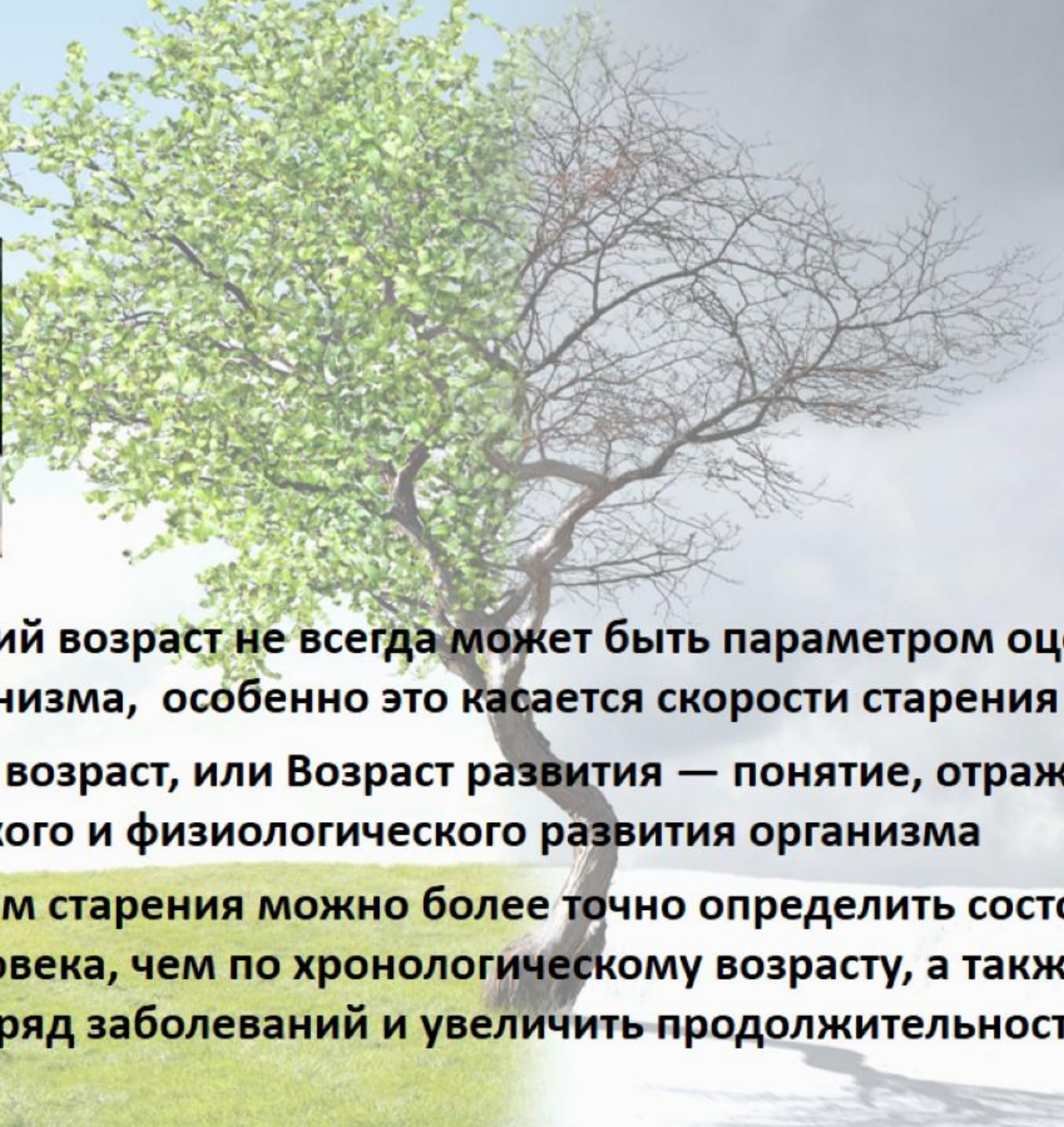


Биомаркеры старения

Возможности лабораторной диагностики



Донецк 2020



- **Хронологический возраст не всегда может быть параметром оценивающим состояние организма, особенно это касается скорости старения и риска смерти**
- **Биологический возраст, или Возраст развития — понятие, отражающее степень морфологического и физиологического развития организма**
- **По биомаркерам старения можно более точно определить состояние организма человека, чем по хронологическому возрасту, а также предотвратить ряд заболеваний и увеличить продолжительность жизни**

Биомаркеры старения

- Биомаркеры старения — это измеряемые показатели жизнедеятельности, которые воспроизводимо изменяются, количественно и качественно, с возрастом организма. Они могут иметь место на различных уровнях организации живой системы:
 - ✓ системные (изменения в иммунной системе, в системе крови, в нейропсихических функциях, в функции почек и т.д.)
 - ✓ на клеточном уровне (так называемое клеточное старение, когда в норме делящиеся клетки отказываются делиться, переходят в состояние покоя и уже не возвращаются в деление)
 - ✓ на молекулярном уровне (поломки хромосом или так называемая генетическая нестабильность, когда с возрастом ДНК повреждается, эти повреждения в клетках накапливаются, и их можно детектировать и определять возраст тканей или конкретных клеток по этим показателям)

Биомаркеры старения

- К настоящему времени не существует общепринятого определения **биомаркеров старения**, но выделяют ключевые показатели и общие тенденции, затрагивающие основные функции, которые снижаются во время старения
- Каждый **биомаркер старения** имеет как свои преимущества, так и ограничения
- Оптимальным является **набор тестов**, охватывающий различные системы и органы, которые отражают возрастную физиологию, возрастную хроническую патологию

Оценка биологического возраста

Комплекс тестов

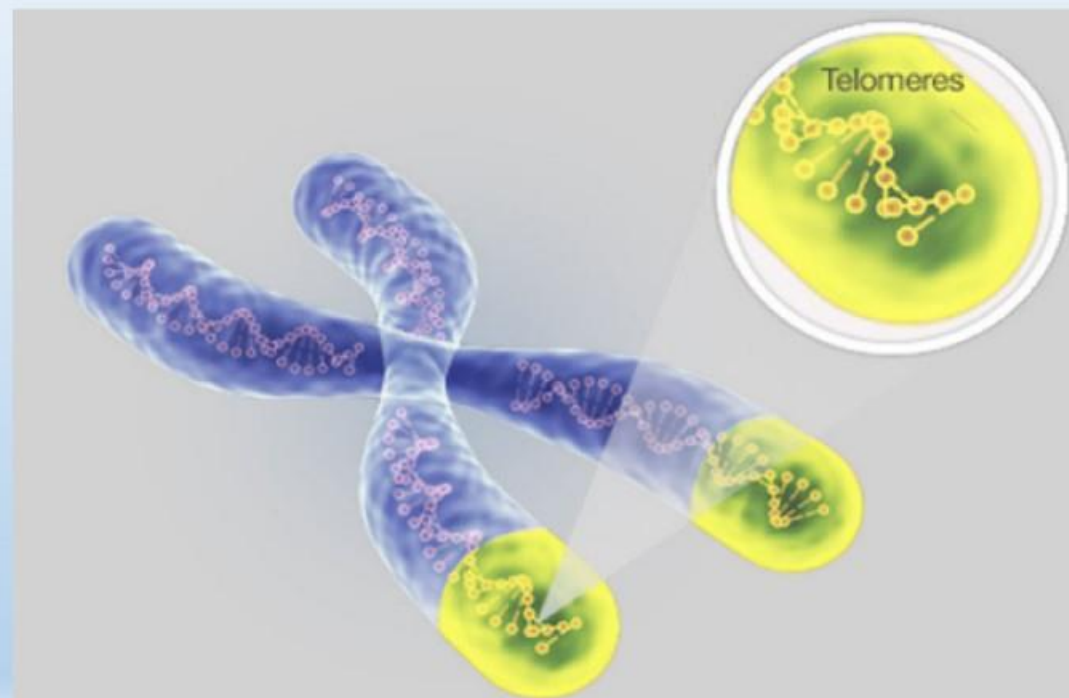
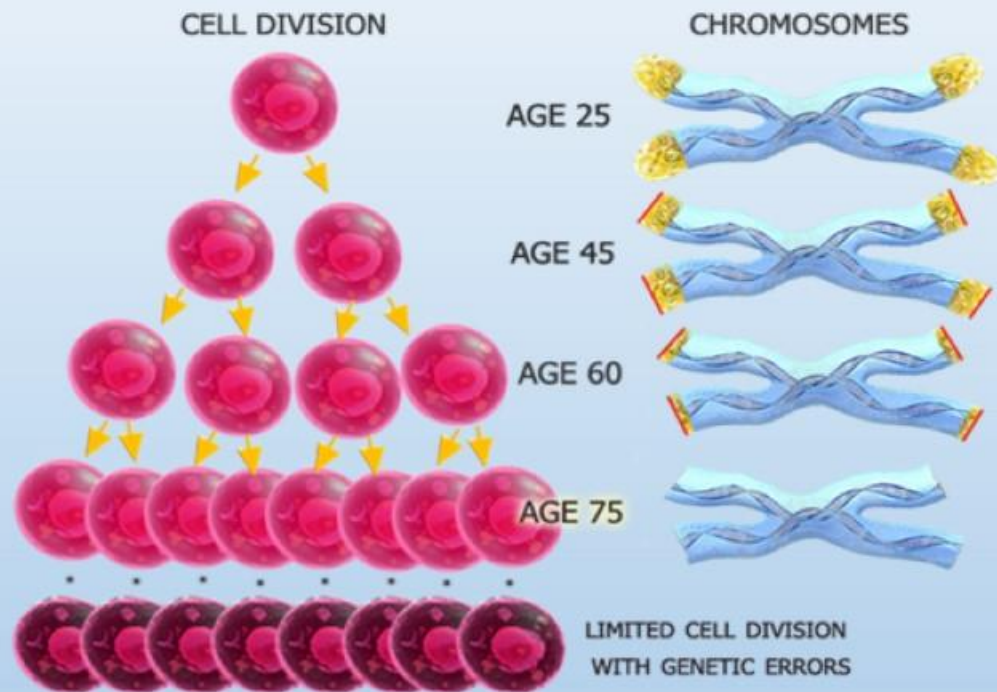
- **Антропометрические данные и общие показатели старения:** рост стоя, рост сидя, окружность грудной клетки, плечевой диаметр, вес, толщина кожной складки, рентгенография кистей
- **Функциональные показатели состояния органов и систем:** пульс, артериальное давление, частота дыхания, жизненная ёмкость легких, максимальная задержка дыхания на вдохе и выдохе, мышечная сила кистей (динамометрия), и т.д.
- **Лабораторные исследования:** общий анализ крови, биохимические исследования крови, иммунологические показатели и др.

Изменение длины теломер

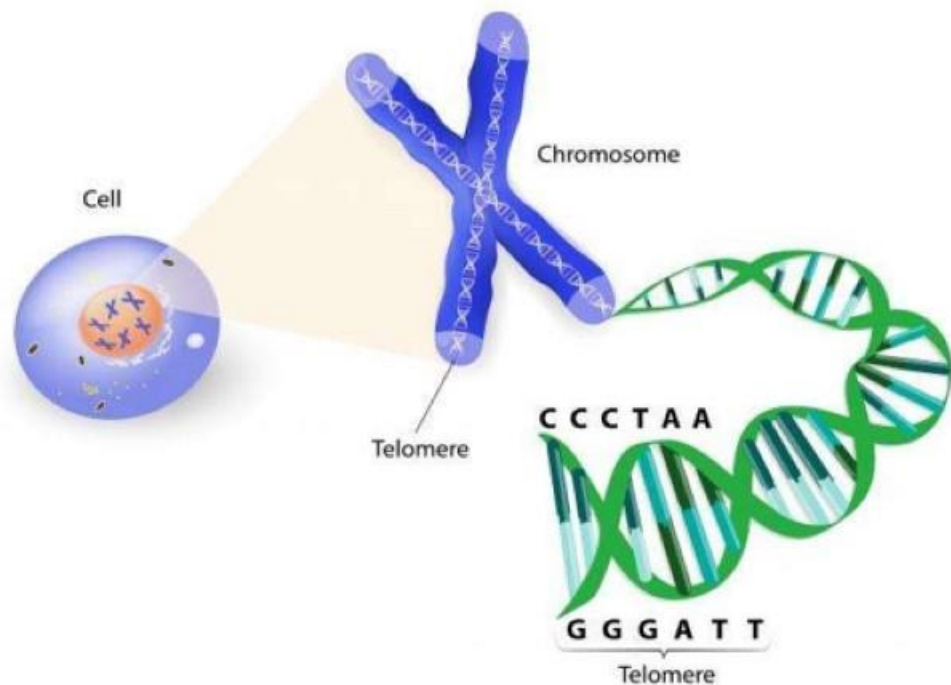
Сокращение длины теломер - яркий показатель биологического возраста и скорости старения организма

«Если грамотно активировать особый фермент - теломеразу, то можно восстановить длину теломер, и за счет этого омолодить клетки и организм в целом»

(Билл Эндрюс, открыл «фермент молодости» теломеразу у человека в 1994 г.)



Изменение длины теломер



Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011 January ; 14(1): 28–34. doi:10.1097/MCO.0b013e32834121b1.

Telomeres, lifestyle, cancer, and aging

Masood A. Shamas

Harvard (Dana Farber) Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA

Abstract

Purpose of review—There has been growing evidence that lifestyle factors may affect the health and lifespan of an individual by affecting telomere length. The purpose of this review was to highlight the importance of telomeres in human health and aging and to summarize possible lifestyle factors that may affect health and longevity by altering the rate of telomere shortening.

Telomere length: is the future in our “ends”?

Elisa Danese, Giuseppe Lippi

Section of Clinical Biochemistry, University of Verona, Verona, Italy

Correspondence to: Prof. Giuseppe Lippi. Section of Clinical Biochemistry, University Hospital of Verona, P.le LA Scuro 10, 37134 Verona, Italy.

Email: giuseppe.lippi@univr.it.

<https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&ved=>

Исследования продолжаются

MARK-AGE

Grant agreement ID: 200880

[Project website](#)

Status

Closed project

Start date

1 April 2008

End date

30 September 2013

Funded under:

FP7-HEALTH

Overall budget:

€ 15 907 409,60

EU contribution
€ 11 989 327

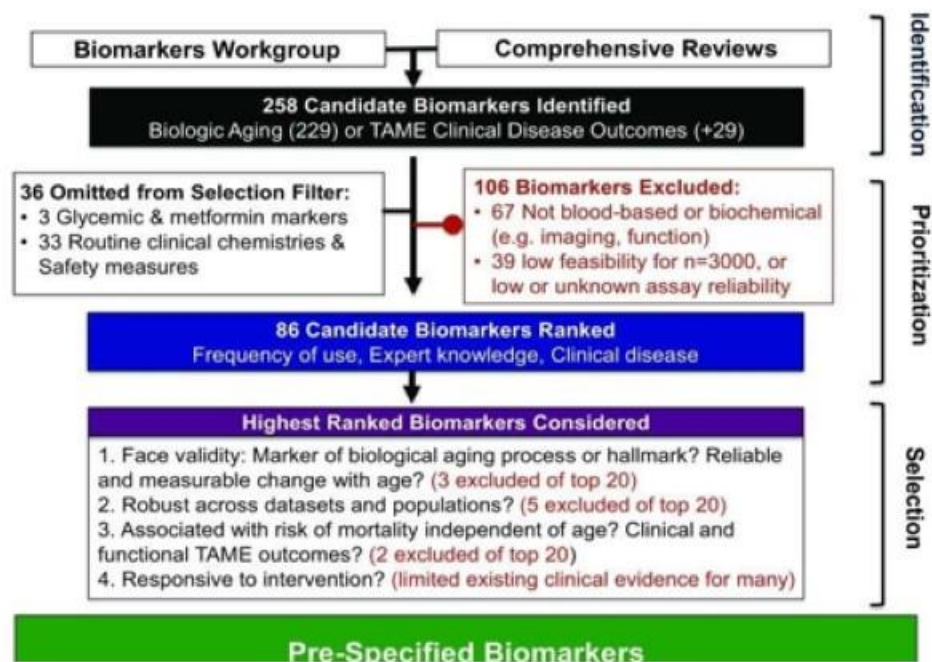


Coordinated by:

UNIVERSITÄT KONSTANZ

 Germany

Targeting Aging with Metformin (TAME)



[J Gerontol A Biol Sci Med Sci.](#) 2018 Oct; 73(11): 1482–1490.

Published online 2018 Jan 11. doi: [10.1093/gerona/gly005](https://doi.org/10.1093/gerona/gly005)

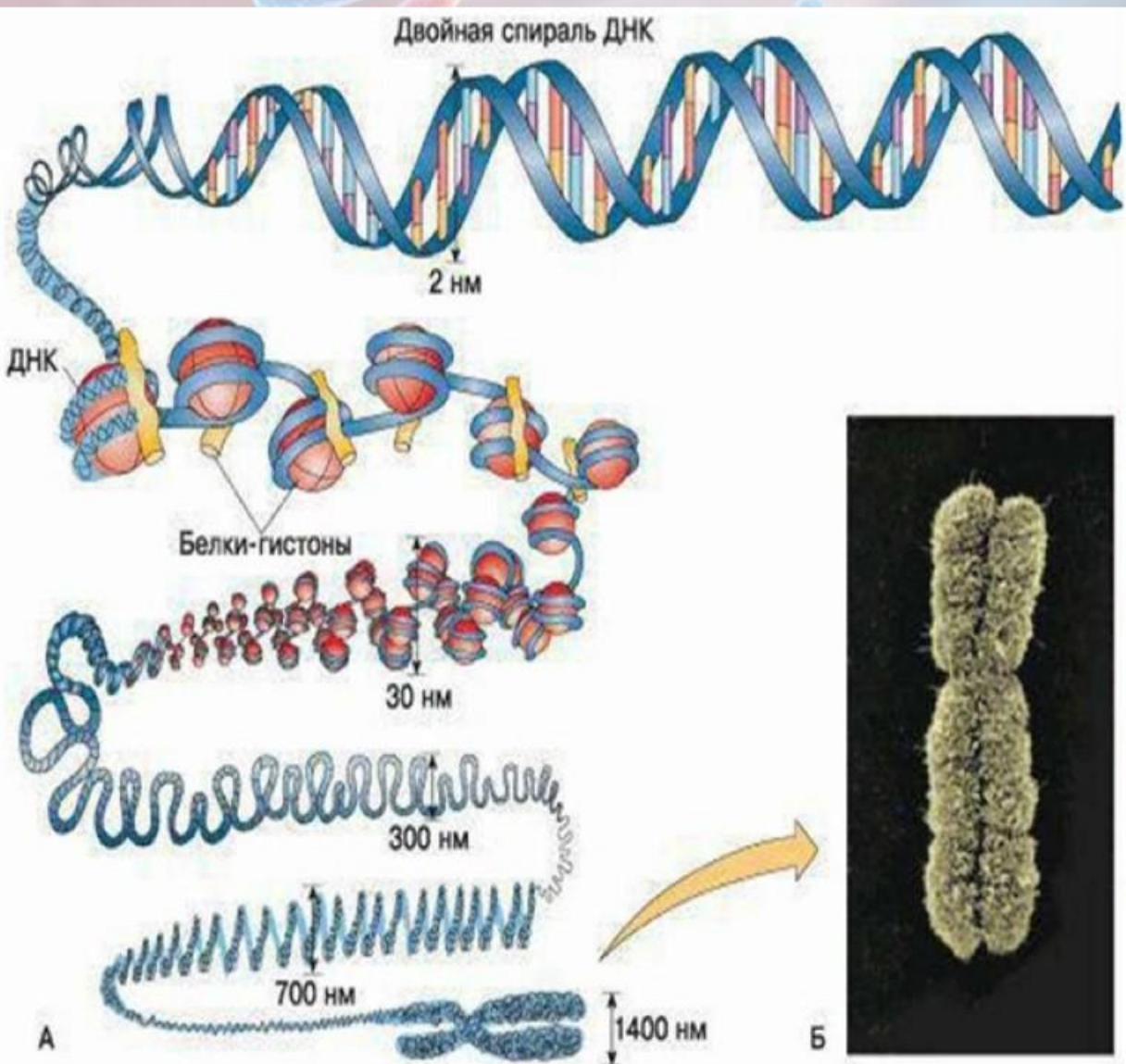
PMCID: PMC6175034

PMID: [29340580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340580/)

Population Specific Biomarkers of Human Aging: A Big Data Study Using South Korean, Canadian, and Eastern European Patient Populations

[Polina Mamoshina](#), BS, PhD-candidate,^{1,2} [Kirill Kochetov](#), BS,^{1,3} [Evgeny Putin](#), MS, PhD-candidate,^{1,3} [Franco Cortese](#), MS,^{4,5,6} [Alexander Aliper](#), MS, PhD-candidate,¹ [Won-Suk Lee](#), PhD,⁷ [Sung-Min Ahn](#), PhD,⁷ [Lee Uhn](#), MD,⁷ [Neil Skjodt](#), MD,^{8,9} [Olga Kovalchuk](#), MD-PhD,^{8,9} [Morten Scheibye-Knudsen](#), MD,¹⁰ and [Alex Zhavoronkov](#), PhD^{1,5}

Эпигенетика



Модификация гистонов

(гистоны - белки отвечающие за "упаковку" нитей ДНК в ядре и регулируют процессы транскрипции, трансляции и репарации)

С возрастом у живых организмов (от дрожжевых грибов до человека) уменьшается число гистонов

Причины снижения количества белков и их влияние на старение пока неизвестно

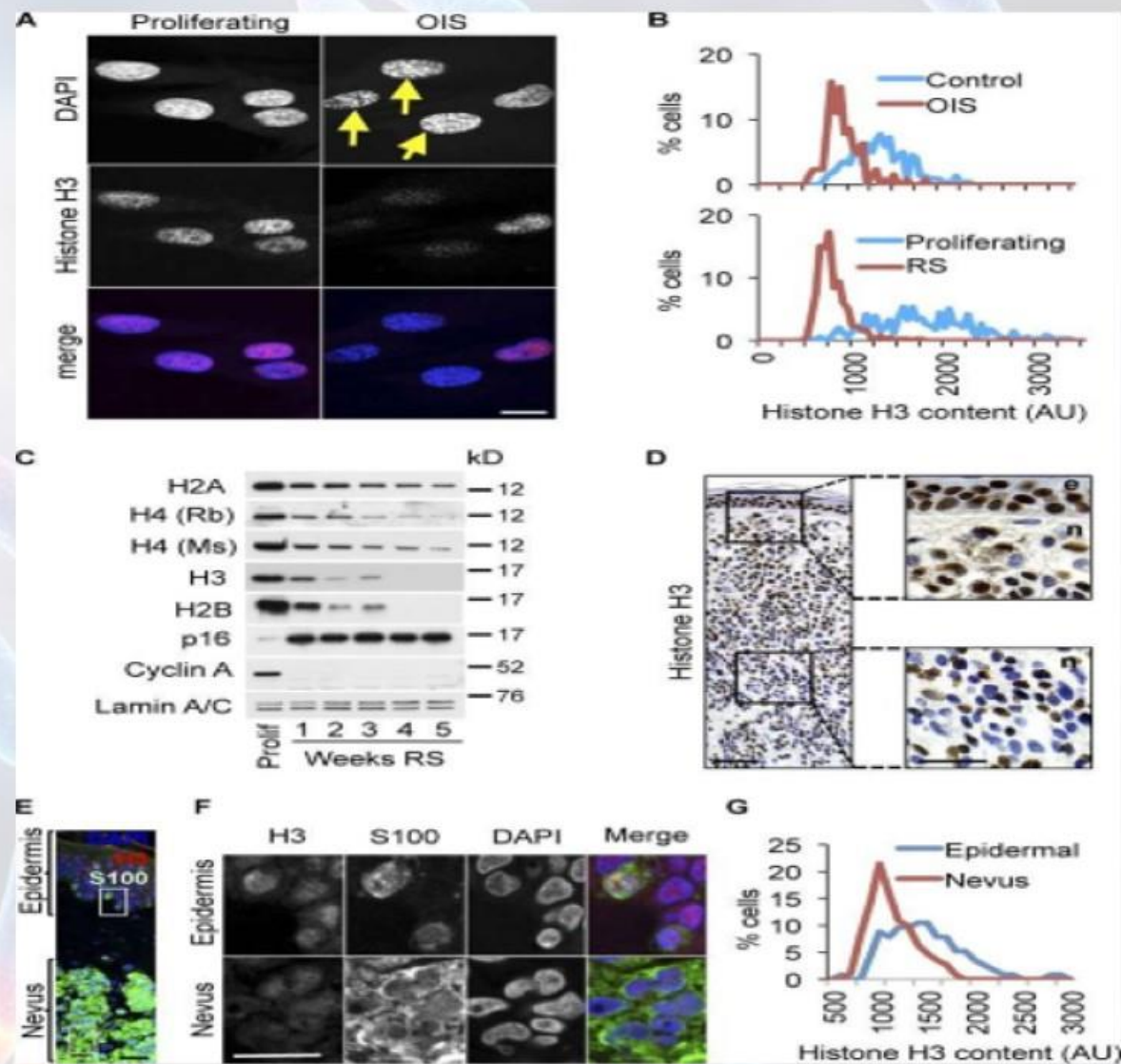
The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels

Гистоны: старение и «защита от онкологии»

JCB

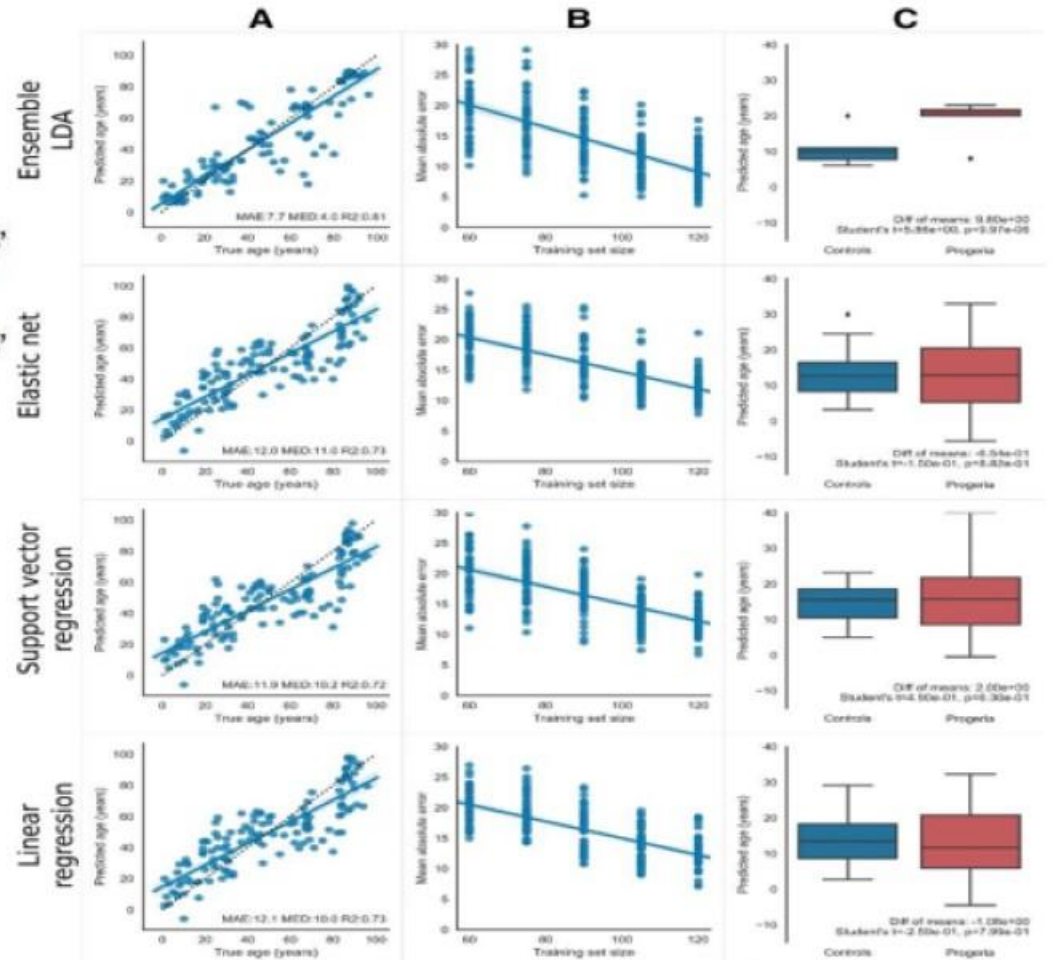
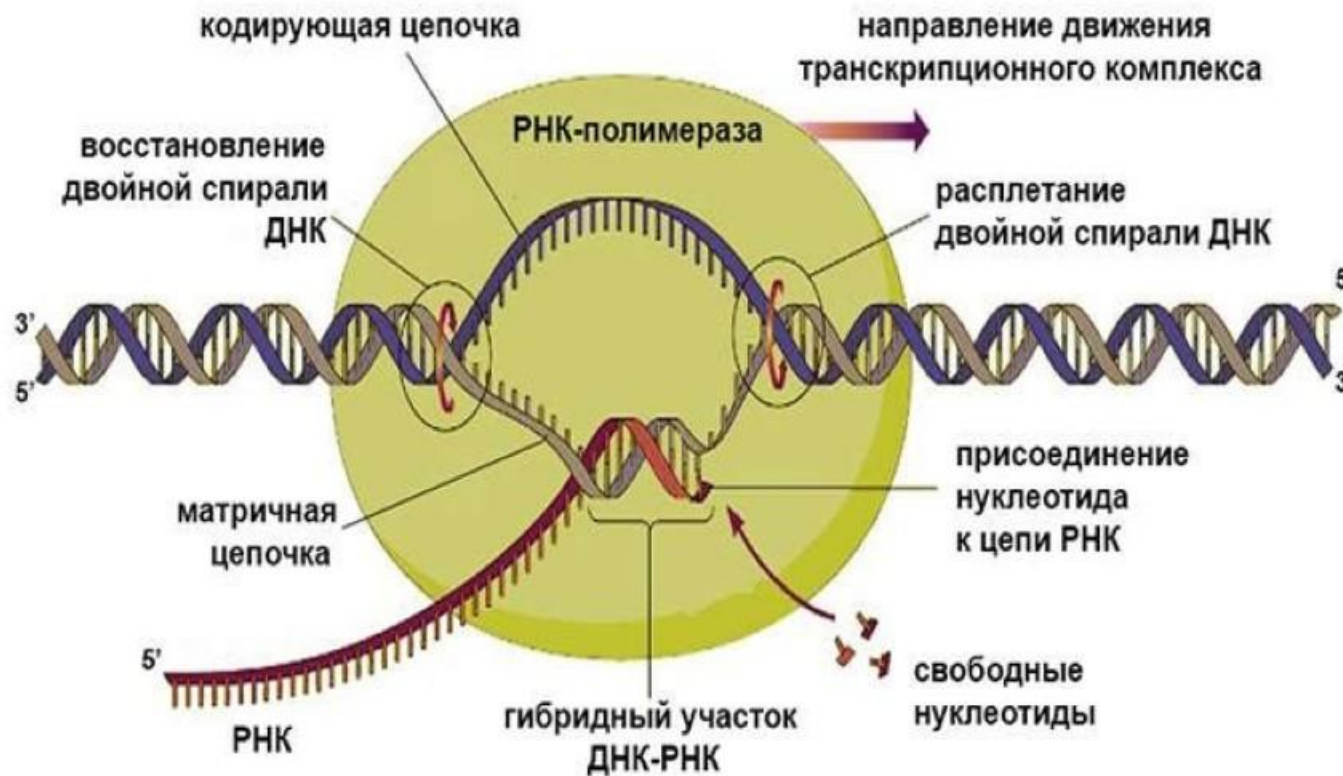
Lysosome-mediated processing of chromatin in senescence

Andre Ivanov, Jeff Pawlikowski, [...], and Peter D. Adams



Ivanov A, Pawlikowski J, Manoharan I, et al. Lysosome-mediated processing of chromatin in senescence. *J Cell Biol.* 2013;202(1):129– 143. doi:10.1083/jcb.201212110

Транскриптомные часы



<https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&ved=2ahUKEwiEyorxvsLkA>
[hUJEawKHZcEAAIQjRx6BAGBEAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.syl.ru%2Farticle%2F378632%2Fvidyi-rnk-funksii-i-stroenie&psig=AOvVawO2ztVxsJNK7AOWomFYpGI_&ust=1568075577381910](https://www.syl.ru%2Farticle%2F378632%2Fvidyi-rnk-funksii-i-stroenie&psig=AOvVawO2ztVxsJNK7AOWomFYpGI_&ust=1568075577381910)

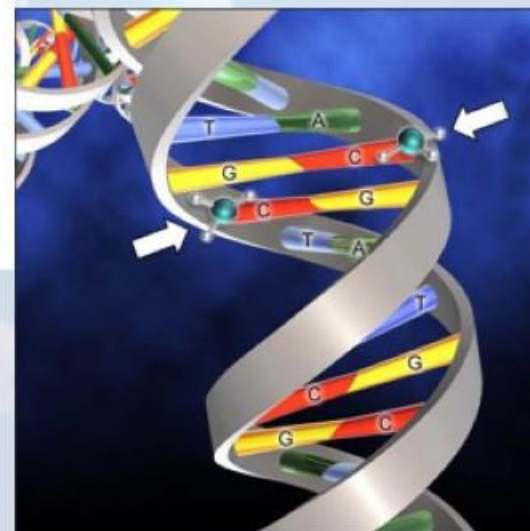
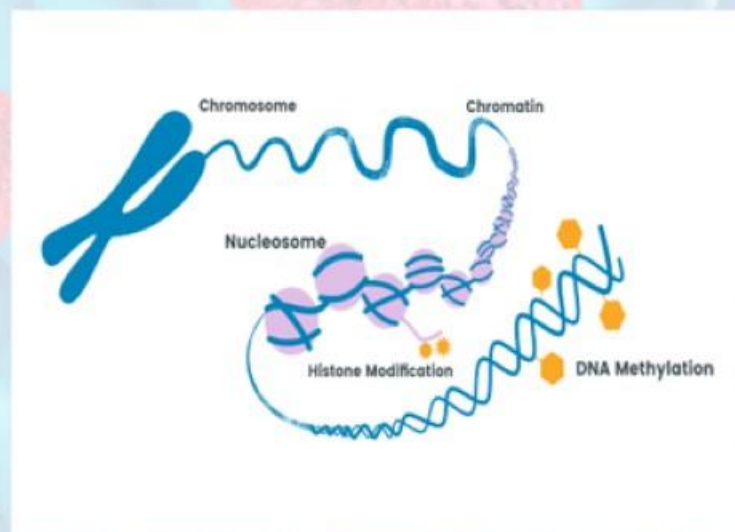
Метилирование ДНК

В течение жизни происходят изменения в расположении метильных групп в ДНК

Это напрямую связано с биологическим возрастом человека (каждому возрасту соответствует определенная модель метилирования ДНК)

(Нир Барзилай, директор Института геронтологии при Нью-Йоркском Медицинском колледже А. Эйнштейна)

Так как метилирование не меняет последовательность нуклеотидов в ДНК, а только регулирует экспрессию генов, его называют эпигенетическим процессом



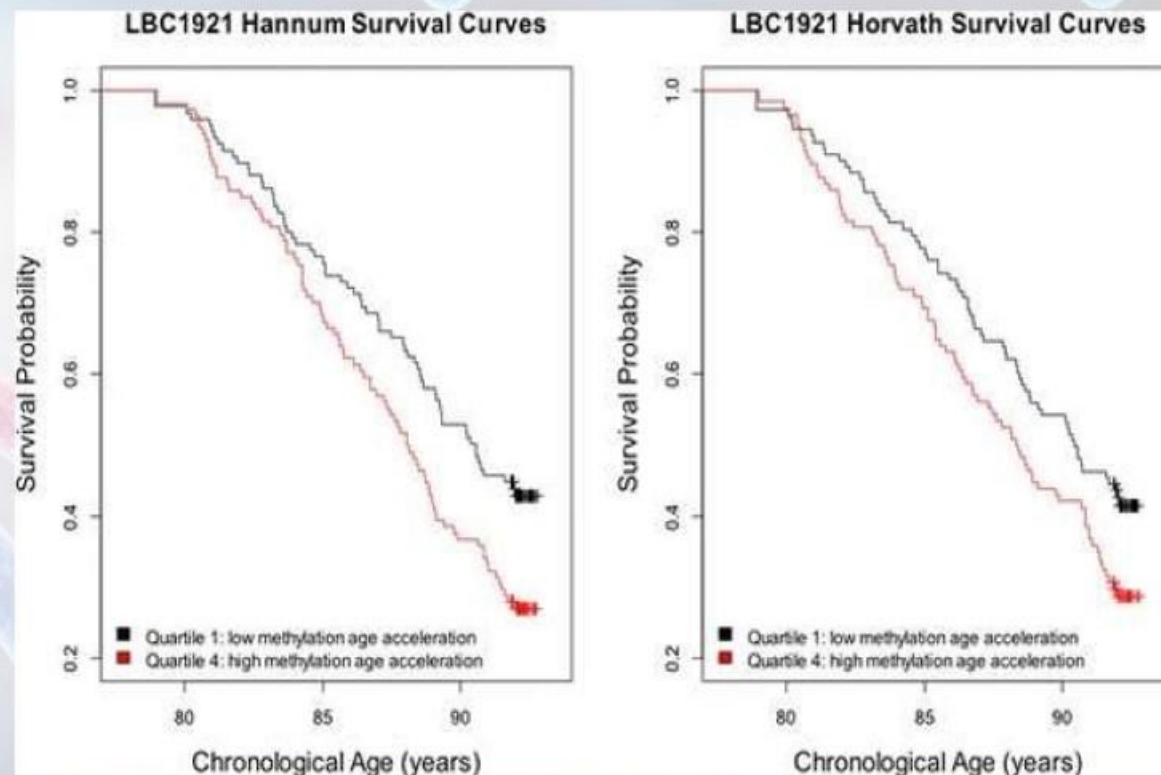
Marioni RE, Shah S, McRae AF, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol.* 2015;16(1):25. Published 2015 Jan 30. doi:10.1186/s13059-015-0584-6

Метилирование ДНК – предиктор смерти от всех причин

Genome Biology

DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life

Метилирование ДНК можно использовать как независимый фактор риска смерти от всех причин



Лабораторная оценка биологического возраста человека

- Жировой обмен (холестерин, Х-ЛПВП, Х-ЛПНП, ТГ)
- Белковый обмен (белок общий, альбумин, креатинин, мочеви́на)
- Углеводный обмен (глюкоза, гликозилированный гемоглобин)
- Водно-электролитный баланс (кальций (Ca^{2+}), калий (K^+), натрий (Na^+), хлор (Cl^-))
- Функция печени (билирубин общий, АЛТ)
- Функция почек (креатинин, мочеви́на, кальций общий)
- Состояние опорно-двигательного аппарата (фосфатаза щелочная, кальций общий)

Нарушения углеводного обмена и процессы старения

- Изменение секреции СТГ
- Снижение биодоступности NO
- Стимуляция апоптоза
- Дислипидемия
- Окислительный стресс
- Нарушение функции митохондрий
- Гиперкоагуляция
- Хроническое воспаление
- Уменьшение длины теломер



- Патологическое ремоделирование сосудов
- Эндотелиальная дисфункция
- Утолщение КИМ
- Развитие атеросклероза
- Кальцификация сосудов
- Увеличение жесткости сосудов



Ускоренное старение сосудов

Лабораторная оценка биологического возраста человека

Витамин В12	187-883 пг/мл	600-900 пг/мл
Гомоцистеин	4,60-12,44 мкмоль/л	не > 7,0 мкмоль/л
Интерлейкин 6	< 4,1 пг/мл	1,0-1,41 пг/мл
Калий (К⁺)	3,6-5,5 ммоль/л	3,5-4,5 ммоль/л
ЛПВП	1,45-3,90 ммоль/л	0,70-1,99 ммоль/л
ЛПНП	< 3,37 ммоль/л	< 1,80 ммоль/л
Мочевая кислота в крови (с 21 года)	Женщины: 150-350 мкмоль/л Мужчины: 210-420 мкмоль/л	Женщины: 150-280 мкмоль/л Мужчины: 210-363 мкмоль/л
С-реактивный белок	0-5 мг/л	<=0,5 мг/л

Лабораторная оценка биологического возраста человека

Альфа-фетопротеин (только при циррозе, гепатите и других болезнях печени)

Малодозовая компьютерная томография грудной клетки (только курящим и имеющим профессиональный контакт с асбестом, хромом, мышьяком или углем)

Раз в три года:

Дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интим медиа (с 21 года)

УЗИ брахиоцефальных артерий, аорты и артерий нижних конечностей - диагностика атеросклероза

Мазок по Папаниколау (пап-тест с 21-25 лет, женщины)

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости (после 40 лет)

Колоноскопия (после 50 лет)

Дополнительно:

Исследования на наличие мутаций в генах BRCA2 и BRCA1 (однократно для исключения риска рака груди и яичника, женщины)

Лабораторная оценка биологического возраста человека

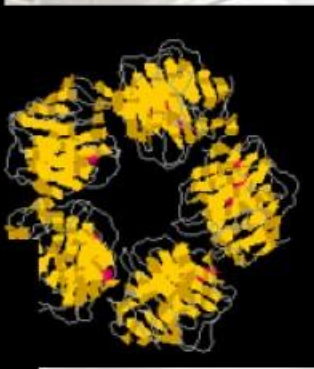
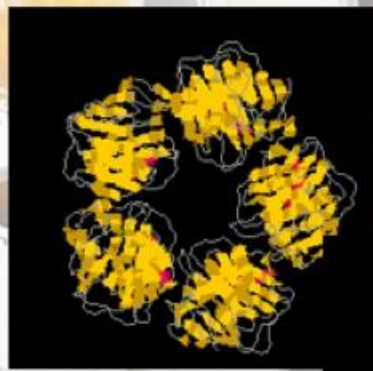
Ферритин (с 40 лет)	Женщины: 10-120 нг/мл Мужчины: 20-250 нг/мл	Женщины: 40-55 нг/мл Мужчины: 40-80 нг/мл
Холестерин общий	Нормальный уровень: < 5,18 ммоль/л Повышенный: 5,18-6,19 Высокий: > 6,22	< 5,18 ммоль/л
Раз в год:		
Витамин D3 (холекальциферол)	30-100 нг/мл	35-40 нг/мл
Гликированный гемоглобин (с 30 лет)	4,4-6,0%	не выше 5,7%
Инсулинорезистентность: расчет индекса HOMA-IR	Глюкоза: 4,1-5,9 ммоль/л Инсулин: 2-25 мМЕ/л HOMA-IR < 2,7	Инсулин: 2,7-10,4 мкЕд/мл
Соматомедин С (ИФР-1, с 21 года)	115-307 нг/мл	105-130 нг/мл
Трийодтиронин общий (Т3 общий)	3,1-6,8 пмоль/л	3,1-6,8 пмоль/л
Тироксин общий (Т4 общий)	>20 лет: 66-181 нмоль/л	>20 лет: 66-181 нмоль/л
ТТГ (Тиреотропный гормон)	Взрослые: 0,4-4,0 мкМЕ/мл	Взрослые: 0,4-4,0 мкМЕ/мл
Гастроскопия (после 40 лет)		
Маммография (ж. после 50 лет)		
УЗИ молочный желёз (ж. после 50 лет)		
ПСА общий (маркер рака предст.	0-4 нг/мл	0-4 нг/мл

Лабораторная оценка биологического возраста человека

Старение характеризуется хроническим системным воспалением

Один из важнейших маркеров воспаления - **С-реактивный белок (CRP)**

Большую роль в атерогенезе (включает инициацию, развитие повреждения сосудистой стенки, нестабильность атеромы и возникновение тромбов) **играет воспаление, в развитии которого участвует СРБ**



CRP является предиктором "успешного старения", т. е. состояние людей без возраст-зависимых заболеваний лучше у тех, у кого ниже уровень CRP

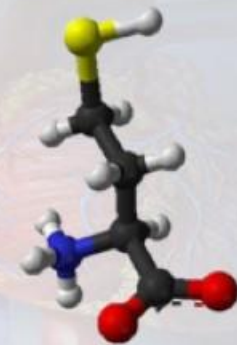
Лабораторная оценка биологического возраста человека

Интерлейкин 6

- ✓ Интерлейкин, который может действовать как провоспалительный и противовоспалительный цитокин
- ✓ Синтезируется активированными макрофагами и Т-лимфоцитами и стимулирует иммунный ответ
- ✓ Особенно велика его роль при травматическом поражении ткани, ожогах и других повреждениях, ведущих к воспалению
- ✓ Связан с возрастными заболеваниями (ожирение, атеросклероз)



Лабораторная оценка биологического возраста человека



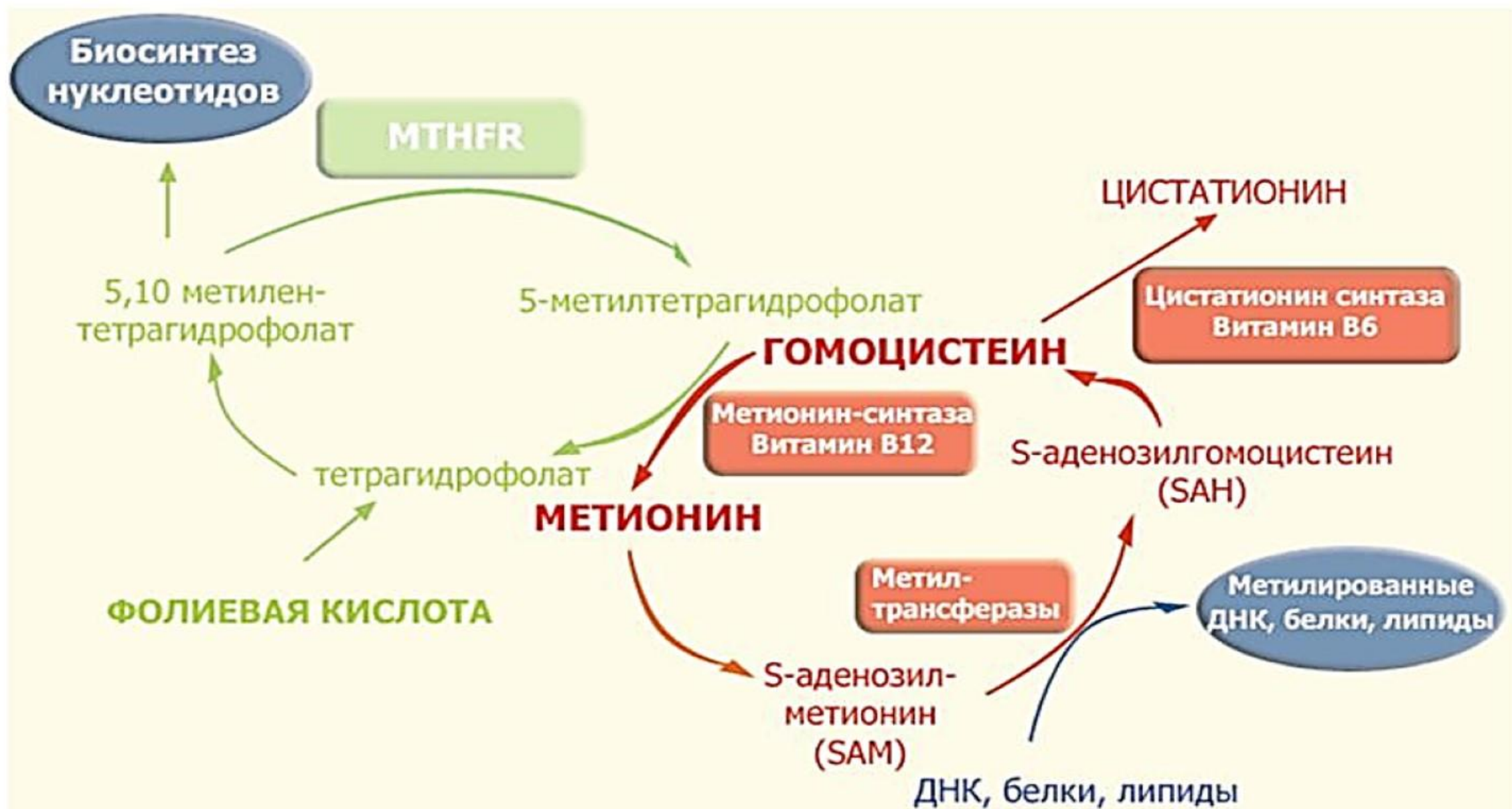
Гомоцистеин

Гомоцистеин – аминокислота синтезируемая из метионина

Повышенный уровень гомоцистеина – один из главных факторов, вызывающих заболевания сердца, мозга и старение человека в целом

- Повышение уровня **гомоцистеина** крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80 % у женщин и на 60 % у мужчин
- У людей с повышенным уровнем **гомоцистеина** увеличивается риск возникновения когнитивных нарушений, болезни Альцгеймера и старческой деменции
- Высокие значения **гомоцистеина** могут стать причиной болезни Паркинсона
- При сочетании гипергомоцистеинемии и сахарного диабета чаще возникают сосудистые осложнения — заболевания периферических сосудов, нефропатия, ретинопатия и др.

• Гомоцистеин: несложный анализ на метилирование



Лабораторная оценка биологического возраста человека

Витамин B12

Необходим для нормального образования и созревания эритроцитов, для развития и жизни нервных клеток (в том числе головного мозга), для синтеза ДНК

Витамин B12 защищает длину теломер

При дефиците **витамина B12** на фоне анемии или без нее могут возникать неврологические расстройства, в т.ч. демиелинизация и необратимая гибель нервных клеток, а также болезнь Альцгеймера

В 2002 году в журнале американской ассоциации психиатров *American Journal of Psychiatry* опубликованы результаты исследований, в которых подчеркнуто влияние дефицита витамина B12 на появление клинических депрессий у пожилых пациентов



Лабораторная оценка биологического возраста человека

Витамин D

- **Витамин D** — группа биологически активных веществ (в том числе *холекальциферол* и *эргокальциферол*). Холекальциферол (витамин D3) синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже и поступает в организм человека с пищей. Эргокальциферол (витамин D2) может поступать только с пищей
- **Главная функция:**
 - ✓ обеспечение всасывания кальция и фосфора из продуктов питания в тонком кишечнике
 - ✓ участие в регуляции размножения клеток, обменных процессов, стимуляция синтеза ряда гормонов

Дефицит витамина D повышает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и атеросклероза. В пожилом возрасте при дефиците витамина D в разы учащаются раковые опухоли и сокращается продолжительность жизни. Также дефицит витамина D **ускоряет старение мозга.**

Современные исследования доказывают участие витамина D в продлении жизни. Витамин D стимулирует аутофагию, защищает длину теломер, в преклонном возрасте снижает риск развития многих возраст-зависимых заболеваний, предупреждает многие виды раковых опухолей



Адекватные уровни витамина Д

Витамин D общий (25-гидроксивитамин D (25-(OH)D)



≤10 нг/мл

Выраженный дефицит

11–20 нг/мл

Дефицит

21–29 нг/мл

Недостаток

≥30 нг/мл

Достаточное содержание (рекомендованный референсный интервал 30-100)

≥150 нг/мл

Токсично

Клинические рекомендации: Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ "Эндокринологический научный центр"

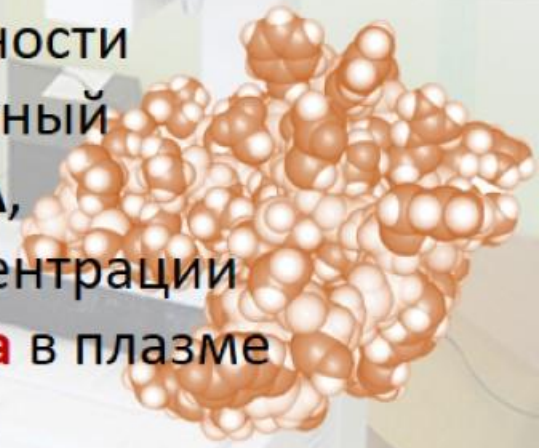
Лабораторная оценка биологического возраста человека

Инсулин

- ✓ Инсулин – это полипептидный гормон, вырабатываемый бета-клетками поджелудочной железы, который способствует усвоению глюкозы клетками всех тканей
- ✓ Слишком высокие пики инсулина – факторы инсулиновой нечувствительности, приводящей к диабету 2-го типа. Этот анализ необходим для диагностики сахарного диабета, при ожирении, при подозрении на опухоль поджелудочной железы

Инсулинорезистентность

- ✓ Нечувствительность периферических тканей к инсулину приводит к запуску ряда патологических механизмов, приводящих к осложнению общей клинической картины
- ✓ Для оценки инсулинорезистентности используется расчетный коэффициент **НОМА**, учитывающий концентрации **глюкозы** и **инсулина** в плазме крови



Лабораторная оценка биологического возраста человека

Инсулинорезистентность

Коэффициент **НОМА** (ммоль/л) = **Глюкоза**, ммоль/л × **Инсулин**,
мкЕ/мл : 22,5*

*22,5 – расчетный коэффициент, используемый для выражения
уровня инсулина в ммоль/л)

**Повышение значений НОМА отмечается при повышении уровня глюкозы или
инсулина натощак**

**Это соответствует повышению резистентности клеток и тканей к инсулину и
повышенному риску развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-
сосудистых заболеваний**

Лабораторная оценка биологического возраста человека

Гликозилированный (гликированный гемоглобин, HbA1c)

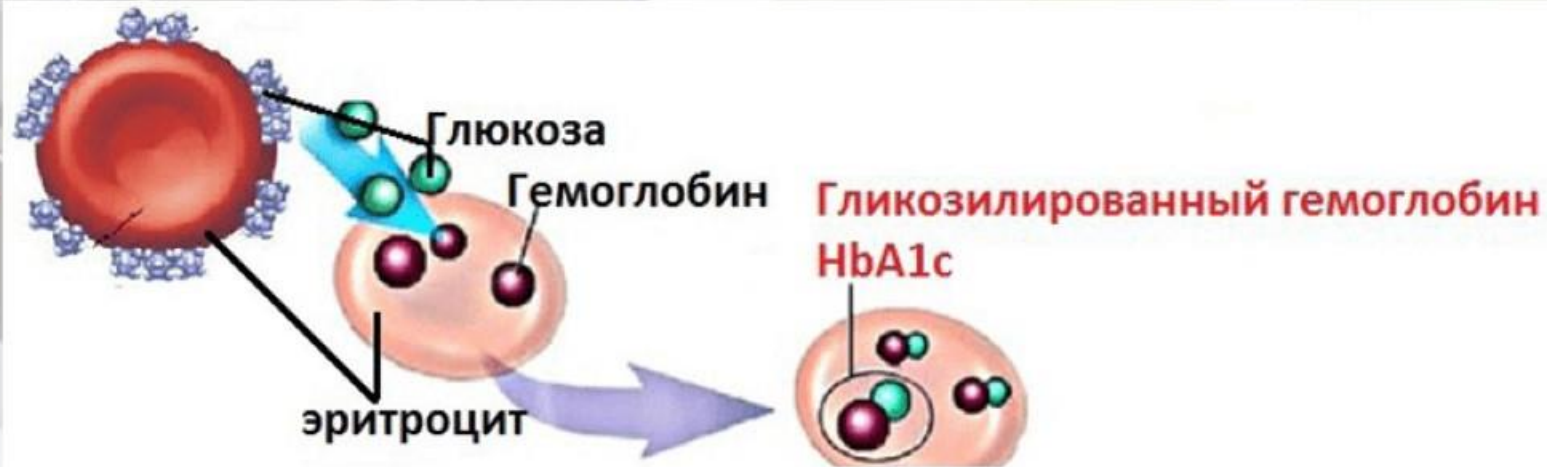
Гликированный гемоглобин отражает процент **гемоглобина** крови, необратимо соединённый с молекулами глюкозы

Повышение уровня глюкозы крови при сахарном диабете значительно ускоряет данную реакцию, что приводит к повышению уровня гликированного гемоглобина в крови

Уровень HbA1c положительно связан с общим холестерином, X-ЛПНП и триглицеридами, отрицательно с X-ЛПВП

Для своевременного начала одновременного понижения гипергликемии и гиперлипидемии при сахарном диабете обоих типов HbA1c рекомендуется использовать как двойной биомаркер, отражающий и гликемический контроль, и липидный профиль

Khan A. H. Clinical significance of HbA(1c) as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients. Acta Diabetol. 2007 Sep 1



Щитовидная железа и старение

- Плотность железы увеличивается с возрастом
- Поглощение йода остается неизменным или незначительно уменьшается
- Здоровое старение характеризуется увеличением концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), снижением трийодтиронина (Т3), свободного Т3 и увеличением обратного Т3, синтез тироксина (Т4) также уменьшается с возрастом, но время его полураспада увеличивается, уровни Т4 и свободного Т4 остаются неизменными
- В возрасте старше 60 лет субклинический гипотиреоз может затронуть до 20% женщин и до 8% мужчин, однако клиника выражена только у примерно 5%
- Самая низкая активность гормонов щитовидной железы наблюдается у долгожителей

centenarians: possible relationships with some nutritional markers. Metabolism 2002; 51: 105-109. Magri F, Muzzoni B, Cravello L et al.: Thyroid function in physiological aging and in

Лабораторная оценка биологического возраста человека

Гормоны щитовидной железы

- **Трийодтиронин Т3 общий**

регулирует скорость потребления тканями кислорода, стимулирует синтез белка, глюконеогенез и гликогенолиз (что приводит к повышению концентрации глюкозы в крови), липолиз, моторную функцию кишечника, усиливает катаболизм и выведение с желчью холестерина, способствует синтезу витамина А и всасыванию в кишечнике витамина В12, росту костей, производству половых гормонов

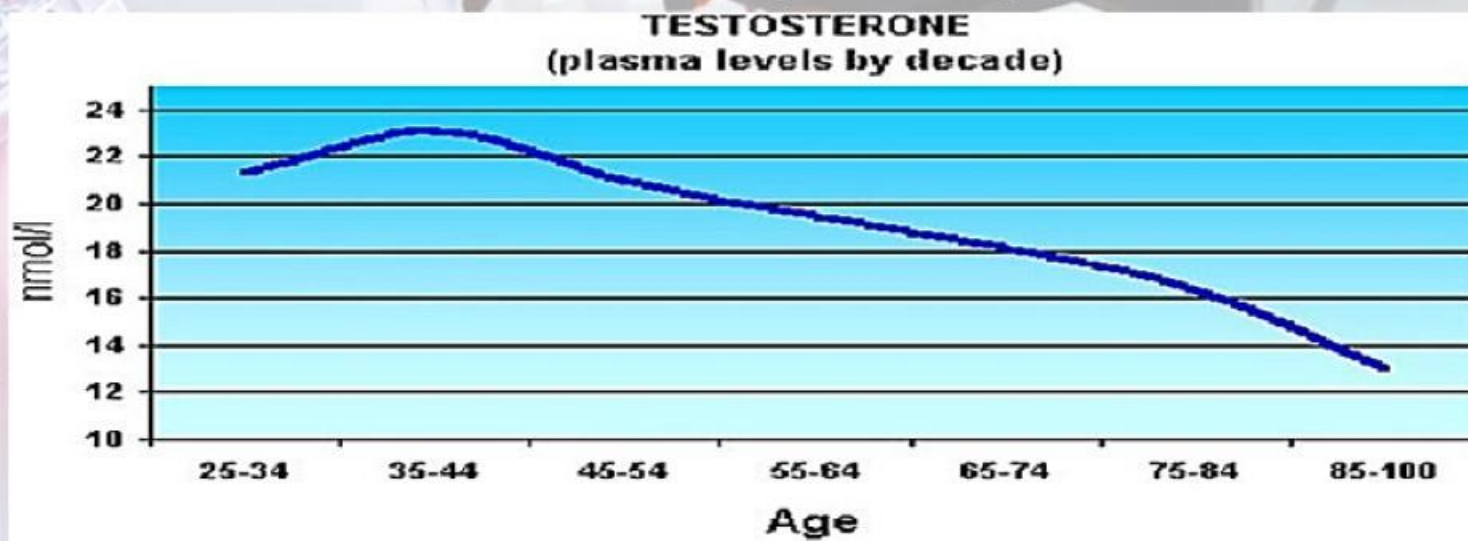
- **Тироксин (Т4)**

основная функция - регуляция энергетического и пластического обмена в организме

Тироксин и трийодтиронин в плазме крови постепенно уменьшаются с возрастом, а также резко снижены у людей с гипотиреозом. Искусственное введение гормонов щитовидной железы резко повышает активность эндогенного интерферона, и как следствие — помогает укрепить иммунитет человека и продлить жизнь

Половые гормоны и мелатонин

- Длина теломер зависит также от концентрации половых гормонов
- В большей степени влияние оказывает эстрадиол
- Нарушение циклов сна и бодрствования, естественное снижение секреции мелатонина – замкнутый круг



Заключение

- Существует множество моделей здорового старения, которые включают в себя комбинацию различных показателей
- Для большинства показателей доказано влияние их на процесс старения
- Необходимы дальнейшие исследования для создания «шкалы старения», возможной для применения в практической медицине

Благодарю за внимание!

