

УДК 577.24

БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2024 г. О. Ю. Рыбина^{1,*}, Е. Г. Пасюкова¹¹Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

*E-mail: flybee@mail.ru

Поступила в редакцию 15.05.2024 г.

После доработки 24.06.2024 г.

Принята к публикации 24.06.2024 г.

Возрастные изменения, характерные для различных организмов, можно охарактеризовать, используя биомаркеры старения — биологические параметры, позволяющие судить о функциональном состоянии организма, отслеживать процесс старения и прогнозировать переход в патологическое состояние. Возрастные изменения экспрессии генов определяют развитие рассматриваемых как биомаркеры старения специфических возрастных признаков, таких как изменение структуры хроматина, потеря протеостаза, дисфункция митохондрий, нарушение межклеточной коммуникации, хроническое воспаление, дисбаланс в усвоении питательных веществ. Предполагается, что биомаркеры старения могут быть использованы для разработки методов анализа эффективности геропротекторной терапии. В связи с этим оценка возможности, целесообразности и ограничений практического использования биомаркеров требует глубокого понимания их молекулярно-генетической природы и тщательного доказательства их объективной связи со старением и продолжительностью жизни. В данном обзоре рассматриваются данные об эффективности влияния ряда геропротекторов на биомаркеры старения, с одной стороны, и на продолжительность жизни модельных организмов, с другой, а также обсуждаются перспективы использования биомаркеров старения для оценки эффективности лекарственной терапии старения.

DOI: 10.56304/S1992722324601885

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Биомаркеры старения: связь с процессами старения и контролем продолжительности жизни

1.1. Биомаркеры старения, основанные на оценке возраст-ассоциированных изменений структуры хроматина и транскрипции

1.1.1. Эпигенетические биомаркеры старения

1.1.2. Транскрипционные биомаркеры старения

1.2. Биомаркеры старения, основанные на оценке возраст-ассоциированных изменений состава белков, метаболитов и энергетического статуса

1.2.1. Протеомные биомаркеры старения

1.2.2. Метаболические биомаркеры старения

1.2.3. Энергетические биомаркеры старения

2. Биомаркеры старения в оценке эффективности геропротекторов

2.1. Метформин

2.2. Рапамицин

2.3. Кверцетин

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Старение — это естественный процесс, который сопровождается постепенным накоплением возрастных изменений, приводящих к нарушению функционирования организма и в конечном счете к его смерти. Изменение активности генов с возрастом приводит к появлению специфических возрастных особенностей, например нарушению структуры хроматина, дисфункции митохондрий и др., которые можно рассматривать как биомаркеры старения, общие для разных организмов. Считается, что биомаркеры, лежащие в основе разнообразных биологических процессов старения и отражающие его последствия, являются показателями биологического возраста организма и могут быть использованы для оценки эффективности различных интервенций, направленных на борьбу со старением [1]. Разработка и использование единых биологических параметров — панелей биомаркеров старения для оценки геропротекторной терапии — позволит стандартизировать этот подход и облегчить экстраполяцию на человека результатов исследований влияния различных геропротекторов на процесс старения, полученных на модельных организмах.

Возрастные изменения могут различаться по типу, скорости возникновения и накопления в разных клетках, тканях, органах и видах организмов [1]. Более того, на скорость накопления возрастных нарушений могут влиять как генетические факторы (например, гены, связанные с репарацией ДНК), так и стохастические факторы окружающей среды (например, воздействие УФ-излучения или токсинов), которые определяют темпы повреждения и восстановления различных клеточных структур [2]. Все это может осложнять разработку единой панели биомаркеров старения для применения на разных моделях и в целом ограничивать ее использование для оценки эффективности геропротекторной терапии.

В настоящей работе рассматриваются вопросы выбора и целесообразности применения биомаркеров старения для оценки эффективности влияния известных геропротекторов, таких как рапамицин, метформин, кверцетин, на продолжительность жизни различных организмов, а также обсуждаются перспективы применения этого подхода в качестве одной из ключевых стратегий для разработки эффективных методов лекарственной терапии старения.

1. БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ: СВЯЗЬ С ПРОЦЕССАМИ СТАРЕНИЯ И КОНТРОЛЕМ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

В настоящее время насчитывается около 3526 различных возрастных изменений человека (www.ageing-map.org), включающих в себя молекулярно-биологические, функциональные, физиологические, психологические, патологические изменения, происходящие в процессе старения [1, 3] и сопровождающиеся изменением экспрессии 2599 генов [4]. Известно, что в целом процесс старения затрагивает ~75% всех генов [5], следовательно, число специфических возрастных фенотипов может быть больше, чем обнаружено. Таким образом, генерировать панель биомаркеров старения, исходя из всех возможных возрастных фенотипов, не представляется разумным. В связи с этим важно определить критерии выбора биомаркеров старения для создания панели параметров, изменение которых позволит эффективно и надежно оценивать эффективность геропротекторной терапии. В ряде последних работ [1, 6–8] были предложены и использованы следующие критерии для отбора биомаркеров старения:

- они должны быть непосредственно вовлечены в механизмы контроля процесса старения, а не быть его следствием;
- они должны предсказывать скорость старения, в идеале лучше, чем календарный возраст;
- они должны быть доступны для измерений в ходе исследований;

— они должны реагировать на вмешательства, которые влияют на биологию старения;

— они должны быть универсальными, т.е. пригодными для использования как у различных модельных организмов, так и у людей.

Рассмотрим биомаркеры старения, наиболее полно отвечающие этим критериям.

1.1. Биомаркеры старения, основанные на оценке возраст-ассоциированных изменений структуры хроматина и транскрипции

1.1.1. Эпигенетические биомаркеры старения

Эпигенетические изменения, связанные со старением, включают в себя изменение метилирования геномной ДНК и модификаций гистонов, прежде всего ацетилирования. Это приводит к реорганизации хроматина, в том числе к потере гетерохроматина, а следовательно, к изменению локальной доступности генетического материала, нарушению транскрипции генов, а также мобильных элементов, активация которых является причиной нестабильности генома, способствующей старению и развитию возрастных заболеваний [9, 10].

Изменение экспрессии генов, кодирующих различные эпигенетические ферменты, такие как ДНК-метилтрансферазы, гистон-ацетилтрансферазы, деацетилазы и деметилазы гистонов, приводит к изменению продолжительности жизни различных модельных организмов [10], подтверждая тот факт, что эпигенетические изменения играют ключевую роль в процессе старения и контроле продолжительности жизни. Так, например, снижение экспрессии генов, кодирующих ДНК-метилтрансферазу (*dDnmt2*) у дрозофилы или деацетилазу гистонов сиртуина 1 (*SIRT1*) у мышей, приводит к снижению продолжительности жизни, тогда как сверхэкспрессия этих генов приводит к ее увеличению [10].

В настоящее время наиболее важным эпигенетическим биомаркером считаются зависимые от возраста изменения в паттернах метилирования ДНК, которые используются для построения эпигенетических часов, способных предсказать биологический возраст не только организмов, но и различных тканей, а также отдельных клеток [11]. В [11] было определено, что возраст большинства из 51 образца проанализированных тканей и клеток человека хорошо коррелирует с профилем метилирования ДНК, за исключением клеток дермальных фибробластов, тканей скелетных мышц и сердца, а также тканей эндометрия матки и молочной железы, которые характеризуются повышенной герерогенностью. При этом возраст метилирования ДНК близок к нулю для эмбриональных и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [11]. Кроме того, эпи-

генетический биомаркер чувствителен к геропротекторной терапии. Например, эффективность данного типа биомаркеров была подтверждена в диетологических (например, ограничение калорий), генетических (например, нокаут рецепторов гормона роста) и фармакологических (например, введение рапамицина) вмешательствах [1].

1.1.2. Транскрипционные биомаркеры старения

Процесс старения характеризуется глобальными транскрипционными изменениями [12], включающими в себя изменение экспрессии генов, отвечающих за защиту от окислительного стресса, репарацию ДНК, репликацию, воспаление, аутофагию и т.д. Эти изменения приводят к появлению возрастного фенотипа, включающего в себя хроническое воспаление, нарушение протеостаза, а также проявление нестабильности генома с тенденцией к мутациям [12]. Мутации возникают вследствие ошибок репликации и репарации поврежденной ДНК и представляют собой постоянные наследственные изменения последовательности ДНК, такие как замены оснований, вставки, делеции, хромосомные аномалии и транспозиции. Мутации обычно оказывают негативное воздействие на функции и вносят значительный вклад в развитие рака и других заболеваний [13].

Мутации в генах, приводящие к появлению aberrантной формы белков — ключевых ферментов транскрипции, таких как субъединицы РНК полимеразы II, I и III, или нарушение транскрипции этих генов, приводят к изменению продолжительности жизни нематоды и дрозофилы [12], демонстрируя важную роль транскрипционной регуляции в процессе старения.

Возрастные изменения транскриптома довольно точно могут охарактеризовать биологический возраст разных организмов, на основании чего были созданы транскрипционные часы старения [14, 15]. Кроме того, транскрипционные биомаркеры старения демонстрируют чувствительность к различным геропротекторным вмешательствам, что нашло свое применение в изучении геропротекторных свойств рапамицина [16] или при использовании технологии транскриптомного репрограммирования старения с использованием эктопической экспрессии эмбриональных транскрипционных факторов [17].

1.2. Биомаркеры старения, основанные на оценке возраст-ассоциированных изменений состава белков, метаболитов и энергетического статуса

1.2.1. Протеомные биомаркеры старения

Возраст-ассоциированные изменения протеома включают в себя количественные и качествен-

ные изменения клеточного состава белков, которые часто, являясь непосредственными регуляторами сигнальных и метаболических путей, участвуют в биологических процессах, связанных со старением [18]. Так, например, сравнительный анализ белков плазмы от 4263 людей в возрасте от 18 до 95 лет выявил нелинейные возраст-зависимые изменения протеома, ассоциированные с развитием различных возрастных нарушений, включая когнитивные нарушения и нарушения в работе сердечно-сосудистой системы [18]. Известно, что с возрастом увеличивается количество белков, связанных с воспалением, иммунным ответом [6], что ведет к формированию хронического воспаления. Возрастные изменения протеома обычно сопровождаются потерей протеостаза, т.е. нарушением белкового гомеостаза, необходимого для нормального функционирования клеток. Причина потери протеостаза связана как с возрастными изменениями процессов транскрипции, трансляции, посттрансляционной модификации белков, так и с возрастным нарушением убиквитин-протеасомой и аутофагия-лизосомной систем деградации белков и их агрегатов [9].

В последнее время появляется все больше данных, указывающих на то, что протеостаз тесно связан со старением и контролем продолжительности жизни. Тяжелый дисбаланс протеома развивается во время старения *Caenorhabditis elegans*. При этом у долгоживущего *daf-2* мутанта протеомный дисбаланс снижен [19]. Более того, протеомные биомаркеры старения демонстрируют чувствительность к влиянию большого количества лекарственных соединений, многие из которых проявляют геропротекторные свойства и восстанавливают протеостаз [19].

Кроме того, на основании наборов, зависящих от возраста протеомных данных, были созданы часы старения, с высокой достоверностью соответствующие хронологическому возрасту [21, 22]. Предполагается, что помимо предсказания возраста эти часы могут быть использованы для разработки потенциальных геропротекторов [23].

1.2.2. Метаболические биомаркеры старения

Возрастные изменения транскриптома, эпигенома, протеома и микробиома приводят к изменению различных биологических процессов в организме и, соответственно, к изменению состава метаболитов [24]. Поскольку количественный и качественный состав метаболитов оказывает глубокое влияние на процесс старения и продолжительность жизни, то метаболические биомаркеры считаются важным показателем возраста. При сравнении зависящего от возраста состава метаболитов у нематоды и человека были обнаружены схожие изменения, связанные с метаболизмом нуклеотидов, уровнем аминокислот и жирных

кислот [24]. Кроме того, известно, что изменение уровня NAD^+ , метионина, триптофана, α -кетоглутарата, триглицерида, холестерина тесно коррелирует с процессом старения [9], а увеличение уровня α -кетоглутарата и NAD^+ приводит к увеличению продолжительности жизни различных организмов [9, 25].

В настоящее время на основании данных об изменении состава метаболитов в моче и крови с возрастом созданы метаболические часы старения, позволяющие прогнозировать возрастные заболевания и смертность [9, 26].

1.2.3. Энергетические биомаркеры старения

Возрастные изменения в организме тесно связаны с постепенным снижением энергетического метаболизма [27, 28], что обусловлено общим снижением количества аденозинтрифосфата (АТФ) в клетках [27, 29], в том числе, из-за постепенного развития возрастной дисфункции митохондрий [27].

Митохондрии являются клеточными органеллами, основная функция которых связана с обеспечением клеток энергией. Возрастные изменения митохондрий затрагивают частоту дыхания, уровни ферментов, общую массу митохондрий и их морфологию. Например, увеличение митохондрий наблюдалось в стареющей сердечной мышце дрозофилы [30]. С возрастом снижается активность митохондрий, включая нарушение регуляции электрон-транспортной цепи, связанное со снижением активности цитохром-с-оксидазы и других ферментов, приводит к повышению уровня активных форм кислорода (АФК), которые могут вызывать окислительное повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) и других молекул. Возникающие в результате мутации мтДНК приводят к образованию дефектных компонентов дыхательной цепи, что может способствовать образованию еще большего количества АФК. В подтверждение этого было показано, что количество мутаций мтДНК увеличивается у людей с возрастом и коррелирует со старением [31]. Кроме того, повышенный окислительный стресс связан со старением [9] и сокращает продолжительность жизни *C. elegans* [32]. Согласно [33] изменение уровня АТФ ассоциировано с количеством АФК и продолжительностью жизни дрозофилы. Развитию возрастной митохондриальной дисфункции также способствует нарушение митофагии, пути уничтожения митохондрий, и апоптоза, необходимого для поддержания клеточного гомеостаза [9].

В то же время увеличение количества образующейся АТФ, происходящее, например, в результате слияния митохондрий, приводит к увеличению продолжительности жизни *C. elegans*, и на-

оборот, блокирование слияния митохондрий у этих животных снижает продолжительность жизни [34]. Интересно, что инактивация генов, кодирующих белки электрон-транспортной цепи, по-разному влияет на продолжительность жизни модельных организмов [29].

Энергетические биомаркеры старения демонстрируют чувствительность к геронтологической терапии, включая лекарственную. Например, герпротекторы с антиоксидантным и сенолитическим типом действия имеют значительное влияние на активность митохондрий, уровень АФК и энергетический метаболизм в целом [35].

2. БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

Эффективность лекарственной терапии старения с использованием биомаркеров старения оценивается как по способности положительно влиять на продолжительность жизни модельных организмов, так и по изменениям биомаркеров в сторону их “омоложения”, т.е. приближения их параметров к уровню, характерному для молодого возраста. В связи с этим в тестах необходимо использовать двойное сравнение: с модельным объектом того же вида более молодого возраста и с модельным объектом того же вида и того же возраста, не подвергавшимся воздействию тестируемого вещества. В случае применения биомаркеров для оценки эффективности герпротекторов необходимо также учитывать возможные различия между параметрами, характеризующими биомаркеры в разных типах клеток, тканей и организмов. Важно, что применение биомаркеров для оценки эффективности герпротекторной терапии позволяет обойтись без изучения ее влияния на саму продолжительность жизни, поскольку такие эксперименты возможны только с модельными животными и требуют значительных затрат труда, времени и денег.

2.1. Метформин

Метформин — бигуанид, используемый для лечения диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых форм рака. Метформин является активатором АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) и ингибитором инсулин/IGF-1-подобного и mTOR сигнальных путей, также он стимулирует экспрессию SIRT1 и индуцирует аутофагию [36]. Метформин ингибирует митохондриальный комплекс I и, следовательно, окислительное фосфорилирование, что приводит к снижению АФК и увеличению соотношения АМФ : АТФ, вызывая прямую активацию АМФК [37]. Считается, что положительный эффект метформина на продолжительность жизни связан с индукцией митогормезиса, т.е. со способностью

вызывать легкий окислительный стресс, который имеет благотворное влияние на здоровье и выживание организма [36].

Известно, что метформин увеличивает продолжительность жизни *C. elegans*, *Drosophila melanogaster* и *Mus musculus* (табл. 1) [38]. При этом наиболее сильное влияние метформин оказывает на нематоду, увеличивая ее среднюю продолжительность жизни почти на 54%, а максимальную — на 21% (табл. 1) [38]. Такой эффект сопровождается положительными изменениями различных биомаркеров старения, приближая их параметры к уровню молодого возраста. Так, метформин улучшает аутофагию, влияет на активность митохондрий, снижает АФК, положительно влияет на регуляцию транскрипции посредством модификаций гистонов, а также на уровень различных метаболитов. У дрозофилы и мыши, у которых метформин влияет на продолжительность жизни меньше, чем у нематоды, биомаркеры старения также демонстрируют ряд положительных изменений (табл. 1).

Таким образом, метформин демонстрирует свойства геропротектора, с одной стороны, увеличивая продолжительность жизни нематоды, дрозофилы и мыши, а с другой, оказывая положительное влияние на широкий спектр биомаркеров старения.

2.2. Рапамицин

Рапамицин является иммунодепрессантом. Кроме того, он одобрен для лечения различных возрастных заболеваний, таких как возрастная дегенерация желтого пятна, некоторые виды рака, гипертония, склероз и т.д. [36]. Механизм действия рапамицина связан с его способностью в низких дозах ингибировать mTOR, серин/треониновую протеинкиназу, которая является частью комплекса рапамицина 1 (mTORC1) и комплекса рапамицина 2 (mTORC2). Комплексы TORC регулируют широкий спектр ключевых процессов, таких как транскрипция, синтез белка, аутофагия, а также энергетический метаболизм, и имеют множество взаимодействий с другими путями, включая инсулин/IGF-1-подобный и АМФК пути, сигнальные пути VAM6/Rag, ГТ-Фазы и др. [36]. Рапамицин известен своей способностью продлевать жизнь различным модельным организмам, включая дрожжи, нематоду, дрозофилу и мышь [36]. Наиболее сильное положительное влияние рапамицина на продолжительность жизни выявлено у дрозофилы и мыши, увеличение ее достигает 50% (табл. 2) [38]. Этим, возможно, объясняется наибольшая изученность влияния рапамицина именно на эти модельные организмы.

Кроме того, рапамицин оказывает положительный эффект на различные биомаркеры старения, например работу митохондрий, снижает количество АФК, улучшает аутофагию (табл. 2). На раннем этапе старения рапамицин восстанавливает метилирование ДНК, некоторые модификации гистонов, влияет на транскрипцию генов, связанных с биосинтезом белка, работой митохондрий, иммунным ответом и воспалением (табл. 2). В целом положительные изменения биомаркеров старения хорошо коррелируют с увеличением продолжительности жизни организмов при воздействии рапамицина.

2.3. Кверцетин

Кверцетин представляет собой растительный флавоноид, который проявляет сильные антиоксидантные свойства, активируя сигнальный путь Nrf2 и нейтрализуя свободные радикалы, способные нанести вред различным клеточным молекулам [36]. Кроме того, кверцетин может подавлять окислительный стресс и воспалительные реакции через связанные сигнальные пути АМФК, SIRT1 и NF-κB. Он также ингибирует ДНК-метилтрансферазу I, улучшая состояние сонных артерий крыс, страдающих атеросклерозом [66, 67]. Кверцетин уменьшает воспаление кишечника, подавляя ацетилирование гистона H3 в промоторных областях генов [68]. Кроме того, кверцетин напрямую взаимодействует с белками В-клеточной лимфомы-2, ингибирует их активность и подавляет пролиферацию различных типов рака, многие из которых являются возраст-зависимыми заболеваниями [36].

Кверцетин положительно влияет на продолжительность жизни *C. elegans* и дрозофилы, увеличивая ее до 29% [38] (табл. 3). Однако не влияет на продолжительность жизни мышей [36] (табл. 3). В то же время увеличение средней продолжительности жизни мышей на 6% достигается с помощью комбинации кверцетина и дазатиниба, который является сенолитиком, способным избирательно индуцировать апоптоз стареющих клеток [69].

Влияние кверцетина на биомаркеры старения наиболее выражено в условиях стресса. В отсутствие стресса наибольшая эффективность кверцетина наблюдается у нематоды *C. elegans*, у которой он также демонстрирует наиболее сильное положительное влияние на продолжительность жизни. Кверцетин у *C. elegans* усиливает макроаутофагию, протеасомную активность и повышает устойчивость к окислительному стрессу. Таким образом, влияние кверцетина на продолжительность жизни нематоды, дрозофилы и мыши коррелирует с изменением биомаркеров старения.

Таблица 1. Эффективность влияния метформина на продолжительность жизни и биомаркеры старения

Модельный организм		Нематоды (<i>C. elegans</i>)	Насекомые (<i>D. melanogaster</i>)	Млекопитающие (<i>M. musculus</i>)	
Продолжительность жизни*	Средняя продолжительность жизни, %	53.7	17.24	5.8	
	Максимальная продолжительность жизни, %	21.13	NS	—3	
Биомаркеры старения	Метаболический	Окислительный стресс	АФК ↑ [45]	ND	АФК ↑ [40]
		Функциональность митохондрий	Митохондриальный комплекс I ↓ [37], PRDX-2 ↑ (митогормезис ↑) [37],	ND	Митохондриальный комплекс I ↓ [37], мембранный потенциал ↑ [41]
		Уровень АТФ	АТФ ↓ [39]	ND	АМФ/АТФ ↑ [37], АТФ ↑ [41]
		Изменение уровня метаболитов	Метионин ↓, аминокислоты с разветвленной цепью ↓ [37]	Триглицериды ↓ [43]	Триглицериды ↓ [42], холестерол ↓ [48]
		Воспаление и иммунный ответ	ND	ND	HIF1α ↓ [44], IL-6 ↓ IL-8 ↓, IL-1β ↓ [37] (воспаление ↓)
	Протеомный	Аутофагия	ND	Atg8 ↑ (аутофагия ↑) [47]	LC3-II ↑ (аутофагия ↑) [37]
		Активность протеасомы	ND	ND	ND
		Изменение обогащения групп генов, с измененной экспрессией	ND	ND	Гены иммунного ответа ↑ [46], гены метаболизма ↑ [48]
	Транскрипционный	Метилирование ДНК	ND	ND	ND
		Эпигенетический	Модификации гистонов	S-аденозилгомоцистеин ↓, метилирование гистонов ↑ [37], H3K4me3 ↓ [49], (H3K9me3, H3K27me3, H3K36me3 — NS) [49]	ND

Примечание. NS – отсутствие достоверного изменения, отрицательные значения – отрицательное влияние метформина на продолжительность жизни; ND – данные отсутствуют.
* В соответствии с базой данных DrugAge [38].

Таблица 2. Эффективность влияния рапамицина на продолжительность жизни и биомаркеры старения

Модельный организм		Нематоды (<i>C. elegans</i>)	Насекомые (<i>D. melanogaster</i>)	Млекопитающие (<i>M. musculus</i>)
Продолжительность жизни*	Средняя продолжительность жизни, %	26	38.4	36.7
	Максимальная продолжительность жизни, %	34.84	50	17.6
Биомаркеры старения	Энергетический Метаболический Протеомный Транскрипционный Эпигенетический	Окислительный стресс	ND	АФК ↓ [55]
		Функциональность митохондрий	ND	Митохондриальный комплекс III ↑ [54], I, II – NS [54]
		Уровень АТФ	ND	АТФ – NS [53]
		Изменение уровня метаболитов	ND	Холестерол – NS [58, 59], триглицериды ↓ [58, 59]
		Воспаление и иммунный ответ	ND	IL-4, IL-12, TNF-α, IFN-γ – NS [61]
		Аутофагия	ND	LC3II/LC3I ↑ [50], ATG13 ↑ [54] (аутофагия ↑)
		Активность протеасомы	ND	20S ↓ (протеасомная активность ↓) [50]
		Изменение обогащения групп генов, с измененной экспрессией	ND	Митохондриальные гены ↑ [51], гены активности протеасом ↑ [51], гены NRF2 пути ответа на окислительный стресс ↑ [51], гены инсулин/IGF-1 пути, гены белкового синтеза: eIF2 eIF4, p70, S6K ↑ [51], гены иммунного ответа и воспаления ↑ [59, 65]
		Метилирование ДНК	ND	Временное восстановление ДНК метилирования [63]
		Модификации гистонов	ND	H3K2me2 ↑, H3K27me3 ↑, H3K79me3 ↑, H4K20me2 ↓, H3K4me2 ↑, H3K18ac ↑, H4K16ac ↓, H3K27ac ↑, (H3K56ac, H4K3me2, H4K20me, H3K4me3, H3K9me3 – NS) [63]

Примечание. NS – указывает на отсутствие достоверного изменения, отрицательные значения указывают на отрицательное влияние рапамицина на продолжительность жизни; ND – данные отсутствуют.

* В соответствии с базой данных DrugAge [38].

Таблица 3. Эффективность влияния кверцетина на продолжительность жизни и биомаркеры старения

Модельный организм		Нематоды (<i>C. elegans</i>)	Насекомые (<i>D. melanogaster</i>)	Млекопитающие (<i>M. musculus</i>)	
Продолжительность жизни*		19	13	−5.8	
		29	6	ND	
Биомаркеры старения	Энергетический	Окислительный стресс	АФК ↓ [73]	АФК↓, восстановление глутатиона, каталазы, SOD2 после обработки H2O2, без обработки – NS [76]	Окисление митохондриальных белков↑ [70], восстановление глутатиона и SOD2, аконитазы, АФК после интенсивных физических упражнений [71], АФК↓ [80]
		Функциональность митохондрий	Митохондриальный комплекс IV ↑, I, II – NS [72], мембранный потенциал – NS [72]	ND	Митохондриальный комплекс IV ↓, I, II – NS [70], восстановление мембранного потенциала после обработки циклофосфамидом (CTX) [74], мембранный потенциал ↑ [80]
		Уровень АТФ	АТР – NS [72]	ND	АТР – NS [53], восстановление АТР после обработки CTX [74], АТР ↑ [80]
	Метаболический	Изменение уровня метаболитов	ND	ND	Холестерол↓ [78]
	Протеомный	Воспаление и иммунный ответ	ND	Upd1 (гомолог IL-6) (после обработки H2O2), без обработки – NS [76]	Восстановление IL-1β, каспазы1 после обработки CTX [74] (ослабляет пироптоз)
		Аутофагия	Макроаутофагия ↑ (мутанты CL2006) [75]	ND	Аномальный LC3-II p62↓, LAMP1, LAMP2, Rab7↑ (после обработки этанолом), без обработки – NS [77]
		Активность протеасомы	Протеасомная активность↑ (мутанты CL2006) [75]	ND	ND
	Транскрипционный	Изменение обогащения групп генов, с измененной экспрессией	ND	ND	Гены антиоксидантного метаболизма↑, гены, связанные с аутофагией ↑, со старением ↑, дыхательной цепью митохондрий, апоптозом ↑ [80]
	Эпигенетический	Метилирование ДНК	ND	ND	ND
		Модификации гистонов	ND	ND	SIRT1↑ [79]

Примечание. NS – указывает на отсутствие достоверного изменения, отрицательные значения указывают на отрицательное влияние кверцетина на продолжительность жизни; ND – данные отсутствуют.
* В соответствии с базой данных DrugAge [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время важными вопросами в разработке эффективной терапии старения являются создание и применение панели биологических параметров — биомаркеров для надежной количественной и качественной оценки влияния лекарственных соединений на динамику процесса старения, в том числе эффективность терапии, направленной на замедление и предотвращение развития возрастных изменений, характерных для старения. В решении этого вопроса важной задачей является выбор среди множества различных возрастных изменений тех, которые соответствуют требованиям, предъявляемым к биомаркерам. Важно, чтобы биомаркеры были непосредственно связаны с молекулярно-генетическими механизмами процесса старения, что необходимо для развития ранней таргетной терапии старения, а также они должны быть применимы как к исследованиям, которые проводятся на модельных организмах, так и к тестированию и использованию у людей. Кроме того, биомаркеры должны реагировать на вмешательства, влияющие на биологию старения, причем для оценки эффективности этих вмешательств должны существовать достаточно простые и надежные качественные и количественные методы. Наконец, принципиально важным критерием в выборе биомаркеров старения должна являться их способность жестко коррелировать с продолжительностью жизни организмов.

Среди возрастных изменений, наиболее полно отвечающих этим критериям, можно выделить эпигенетические, транскрипционные, протеомные, метаболические, энергетические биомаркеры старения (рис. 1). Все эти возрастные биомаркеры старения непосредственно ассоциированы с механизмами старения, а также взаимосвязаны друг с другом [24]. Так, в процессе старения происходят существенные эпигенетические перестройки, приводящие к глобальному изменению транскрипции генов. Например, в [81] показано, что изменение экспрессии нейронального гена *Lim3* приводит к изменению продолжительности жизни дрозофилы. Транскрипция гена *Lim3* регулируется белками, участвующими в модификации хроматина; белком Polysomb из группы Polysomb Group, обеспечивающей эпигенетическую репрессию, и белком Ash1 из группы Trithorax Group, обеспечивающей активацию транскрипции [82, 83]. При этом ген *Lim3* кодирует транскрипционный фактор, изменение экспрессии которого, в свою очередь, влияет на транскрипцию ряда генов. В целом транскрипционные и эпигенетические изменения приводят к глобальным изменениям протеома, в том числе к нарушению протеостаза, а также к изменению метаболизма, включая энергетический. Все эти био-

маркеры старения характерны для нематод, насекомых, млекопитающих и других организмов. Важным преимуществом этих биомаркеров является возможность количественной оценки характеризующих их параметров с помощью разнообразных молекулярных методов. Представленные данные указывают на то, что эти параметры изменяются в результате геропротекторной терапии.

Особое внимание следует уделить важнейшему свойству потенциальных биомаркеров старения: их связи с продолжительностью жизни. Именно эта связь делает возможным их применение для предсказания скорости старения.

В настоящем обзоре рассмотрены три геропротектора, различающихся механизмом действия и эффективностью влияния на продолжительность жизни модельных организмов. Согласно принятой классификации метформин и рапамицин относятся к эффекторам сигнальных путей, связанных со старением, а кверцетин является антиоксидантом [10]. Среди этих веществ рапамицин демонстрирует один из наиболее сильных положительных эффектов в отношении средней продолжительности жизни, увеличивая ее на 26% у нематоды и почти на 40% у дрозофилы и человека (табл. 2). Влияние рапамицина на максимальную продолжительность жизни также весьма существенно варьирует от 18 до 50% (табл. 2). В отличие от рапамицина метформин демонстрирует сильное положительное влияние на среднюю продолжительность жизни лишь нематоды, увеличивая ее на 50%, в то же время в отношении продолжительности жизни дрозофилы и мышей эффект метформина невелик и не превышает 17% (табл. 1). Положительное влияние метформина на максимальную продолжительность жизни выявлено только у нематоды. В отличие от эффекторов сигнальных путей антиоксиданты имеют меньший положительный эффект на среднюю продолжительность жизни модельных организмов. Например, для кверцетина он не превышает 19% у нематоды, 13% у мух и является отрицательным у мышей (табл. 3). В то же время кверцетин положительно влияет на максимальную продолжительность жизни нематоды, увеличивая ее на 29% (табл. 3). При этом влияние на максимальную продолжительность жизни дрозофилы не превышает 6%, а у мышей полностью отсутствует (табл. 3).

Несмотря на различия в силе влияния на продолжительность жизни модельных организмов, нет сомнений в том, что все три рассмотренных в обзоре вещества способны продлить жизнь. Важно, что влияние на максимальную продолжительность жизни позволяет говорить о том, что действие рапамицина и в меньшей степени метфор-

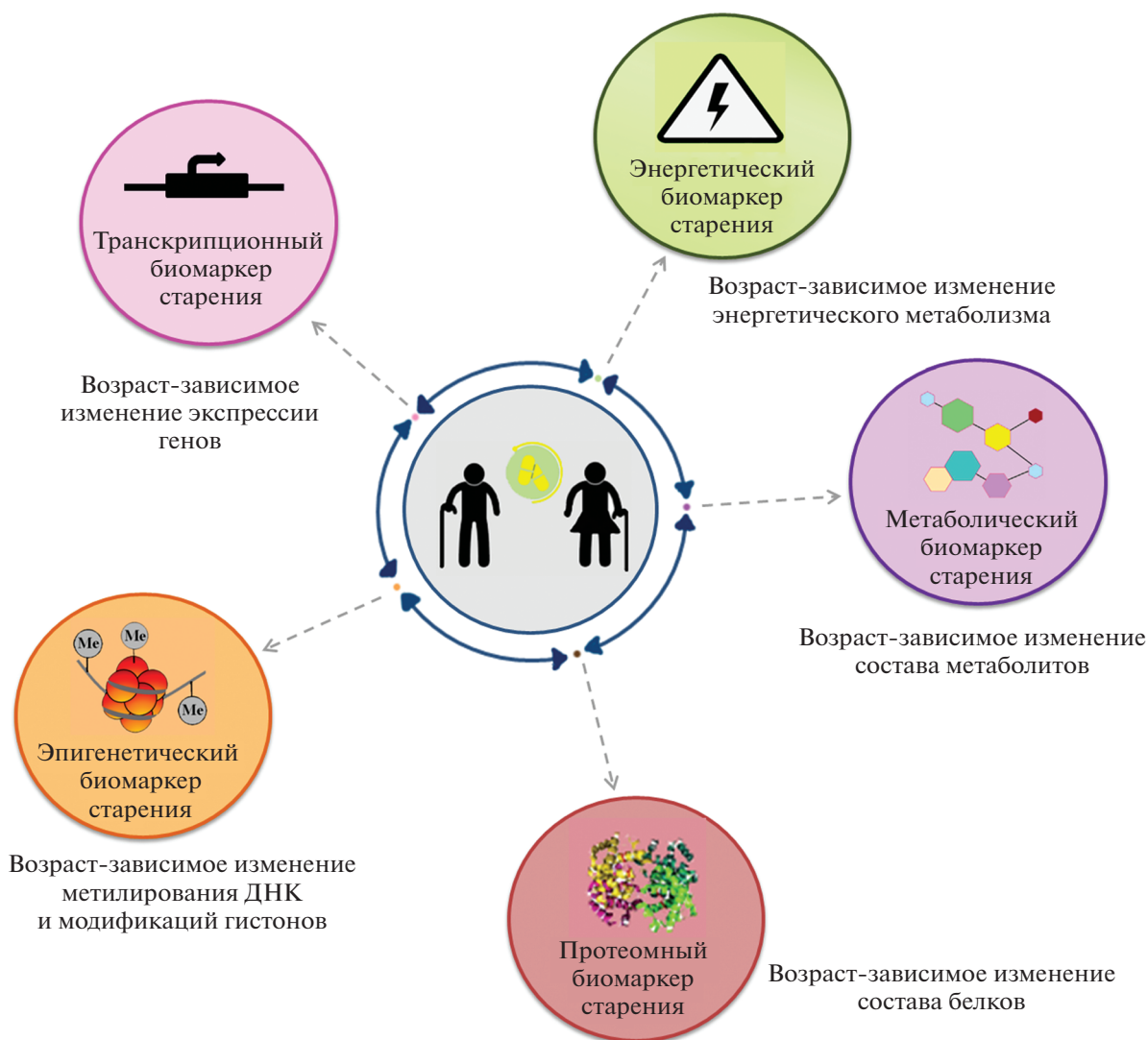


Рис. 1. Биомаркеры старения в оценке эффективности геропротекторов.

мина и кверцетина (в зависимости от модельного объекта) способно замедлить старение.

Далее обсудим, позволяют ли изменения параметров, характеризующих энергетический статус, состав метаболитов и белков, уровень транскрипции и эпигенетические перестройки под действием метформина, рапамицина и кверцетина, рассматривать эти признаки в качестве биомаркеров старения.

Все три вещества влияют на энергетические маркеры старения. Самое стабильное влияние на энергетические маркеры оказывает рапамицин, который наиболее эффективно увеличивает продолжительность жизни нематоды, дрозофилы и мышей и замедляет старение. Это вещество положительно влияет на работу митохондриального комплекса, снижает количество АФК и увеличивает АТФ у дрозофилы, но не у мышей (табл. 2). В

отличие от рапамицина метформин снижает активность митохондриального комплекса I у нематоды и мышей (табл. 1). При этом изменения количества АФК и АТФ при воздействии метформина различаются у разных видов и слабо коррелируют с продолжительностью жизни. Кверцетин стабильно снижает количество АФК у нематоды, дрозофилы и мыши (табл. 3). Положительный эффект кверцетина на другие параметры энергетического обмена выявляется только при одновременном воздействии какого-либо стрессового фактора (табл. 3).

Все анализируемые вещества влияют на метаболический фактор. Однако характер воздействия каждого из них является видоспецифическим (табл. 1–3). В целом можно констатировать снижение количества жирных кислот, триглицеридов, а также холестерина при воздействии мет-

формина, рапамицина и кверцетина, что не во всех случаях согласуется с изменением продолжительности жизни организмов (табл. 1–3).

Все анализируемые вещества влияют на протеомный биомаркер старения, улучшая аутофагию, усиление которой не всегда коррелирует с уровнем изменения продолжительности жизни модельных животных (табл. 1–3). При этом метформин положительно влияет на факторы воспаления (табл. 1). Для рапамицина такого эффекта не наблюдается, а для кверцетина он появляется только в условиях воздействия стресса (табл. 2, 3).

Влияние различных веществ на изменение метилирования ДНК изучено слабо, хотя и отмечается временное восстановление метилирования при воздействии рапамицина на мышей (табл. 2). Эпигенетические маркеры, ассоциированные с модификациями гистонов, демонстрируют тенденцию к “омоложению” под воздействием различных веществ. Например, кверцетин снижает экспрессию деацетилазы гистонов SIRT1, экспрессия которой усиливается с возрастом [10], рапамицин и метформин увеличивают обогащение H3K27me3, усиливая гетерохроматизацию, ослабление которой происходит с возрастом (табл. 1–3). Транскрипционные биомаркеры старения наглядно демонстрируют изменение экспрессии генов, ассоциированных с механизмом действия разных веществ. Так, при воздействии антиоксиданта кверцетина наблюдается увеличение обогащения по группам генов, связанных с антиоксидантным метаболизмом, аутофагией, апоптозом, функцией митохондрий и т.д. При действии рапамицина увеличивается представленность транскриптов генов, связанных с биосинтезом белка, а при действии метформина — групп генов, связанных с метаболизмом (табл. 1–3).

В целом все рассмотренные в обзоре потенциальные биомаркеры старения могут быть использованы в этом качестве. В то же время использовать некоторые из них необходимо с осторожностью. Например, энергетический статус представляет интерес в качестве биомаркера старения. Однако при этом не всегда наблюдается однозначная связь как между изменениями его параметров, так и увеличением продолжительности жизни и замедлением старения. С одной стороны, это, возможно, связано с различиями в проведении самой процедуры оценки энергетических параметров, а с другой стороны, могут быть обусловлены динамически согласованными изменениями уровней АФК и АТФ, которые демонстрируют обратную корреляцию в течение жизненного цикла [33]. В этой ситуации использование энергетических биомаркеров требует разработки способов стандартизации процесса оценки. Метаболический биомаркер, подобно энергетическому, также подвержен межвидовой вариабельности,

как это можно наблюдать на примере рапамицина (табл. 2).

Проведенный анализ показывает, что наиболее информативными являются транскрипционные биомаркеры старения и эпигенетические биомаркеры старения, связанные с изменением модификаций гистонов. В ответ на геропротекторные воздействия эти биомаркеры наглядно демонстрируют, с одной стороны, изменение экспрессии групп генов, связанных с механизмом действия каждого из использованных веществ, и приближение эпигенетического статуса к состоянию, характерному для молодого возраста, а с другой стороны, хорошо коррелируют с изменением продолжительности жизни.

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ “Курчатовский институт”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moqri M., Herzog C., Poganik J.R. // *Cell*. 2023. V. 186. № 18. P. 3758.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.003>
2. Rodríguez-Rodero S., Fernández-Morera J.L., Menéndez-Torre E. et al. // *Aging Dis*. 2011. V. 2. № 3. P. 186.
3. Galkin F., Mamoshina P., Aliper A. et al. // *Ageing Res. Rev*. 2020. V. 60. P. 101050.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101050>
4. Craig T., Smelick C., Tacutu R. et al. // *Nucleic Acids Res*. 2015. V. 43. P. D873.
<https://doi.org/10.1093/nar/gku843>
5. Viñuela A., Brown A.A., Buil A. et al. // *Hum. Mol. Genet*. 2018. V. 4. № 27. P. 732.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddx424>
6. Xia X., Chen W., McDermott J. et al. // *F1000Research*. 2017. V. 6. P. 860.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.10692.1>
7. Justice J.N., Ferrucci L., Newman A.B. et al. // *Geroscience*. 2018. V. 40. № 5–6. P. 419.
<https://doi.org/10.1007/s11357-018-0042-y>
8. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. // *Cell*. 2023. V. 186 № 2. P. 243.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
9. Bao H., Cao J., Chen M. et al. // *Sci. China. Life Sci*. 2023. V. 66. № 5. P. 893.
<https://doi.org/10.1007/s11427-023-2305-0>
10. Pasyukova E.G., Symonenko A.V., Rybina O.Y. et al. // *Ageing Res. Rev*. 2021. V. 67. 101312.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101312>
11. Horvath S. // *Genome Biol*. 2013. V. 14. № 10. R115.
<https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
12. Rybina O. Y., Pasyukova E. G. // *Adv. Gerontol*. 2023. V. 13. P. 179.
<https://doi.org/10.1134/S2079057024600381>
13. López-Gil L., Pascual-Ahuir A., Proft M. et al. // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. V. 24. № 18. P. 14279.
<https://doi.org/10.3390/ijms241814279>

14. Meyer D.H., Schumacher B. // *Aging Cell*. 2021. V. 20. № 3. e13320.
<https://doi.org/10.1111/accel.13320>
15. Martínez-Magaña J.J., Krystal J.H., Girgenti M.J. et al. // *Preprint. medRxiv*. 2023.
<https://doi.org/10.1101/2023.04.19.23288765>
16. Fok W.C., Chen Y., Bokov A. et al. // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 4. e92346
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083988>
17. Lu Y., Brommer B., Tian X. et al. // *Nature*. 2020. V. 588. № 7836. P. 124.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2975-4>
18. Lehallier B., Gate D., Schaum N. et al. // *Nat Med*. 2019. V. 25. № 12. P. 1843.
<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0673-2>
19. Walther D.M., Kasturi P., Zheng M. et al. // *Cell*. 2015. V. 161. № 4. P. 919.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.032>
20. Amanullah A., Upadhyay A., Joshi V. et al. // *Prog. Neurobiol.* 2017. V. 159. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.08.005>
21. Tanaka T., Basisty N., Fantoni G. et al. // *Elife*. 2020. V. 9. e61073.
<https://doi.org/10.7554/eLife.61073>
22. Johnson A.A., Shokhirev M.N., Wyss-Coray T. et al. // *Ageing Res. Rev.* 2020. V. 60. 101070.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101070>
23. Johnson A.A., Shokhirev M.N., Lehallier B. et al. // *Ageing Res. Rev.* 2021. V. 70. 101404.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101404>
24. Rybina O.Y., Pasyukova E.G. // *Mol. Biol. (Mosk)*. 2024. (in press).
25. Fang E.F., Lautrup S., Hou Y. et al. // *Trends Mol. Med.* 2017. V. 23. № 10. P. 899.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.08.001>
26. Robinson O., Chadeau Hyam M., Karaman I. et al. // *Aging Cell*. 2020. V. 19. № 6. e13149.
<https://doi.org/10.1111/accel.13149>
27. Błaszczyk J.W. // *Metabolites*. 2020. V. 10. № 11. P. 450.
<https://doi.org/10.3390/metabo10110450>
28. Bartke A., Brannan S., Hascup E. et al. // *World J. Mens Health*. 2021. V. 39. № 2. P. 222.
<https://doi.org/10.5534/wjmh.200112>
29. Chaudhari S.N., Kipreos E.T. // *Bioessays*. 2018. V. 40. № 8. e1800005.
<https://doi.org/10.1002/bies.201800005>
30. Sohal R.S. // *Exp Gerontol*. 1970. V. 5. № 3. P. 213.
[https://doi.org/10.1016/0531-5565\(70\)90040-9](https://doi.org/10.1016/0531-5565(70)90040-9)
31. Liu V.W., Zhang C., Nagley P. // *Nucleic Acids Res.* 1998. V. 26. № 5. P. 1268.
<https://doi.org/10.1093/nar/26.5.1268>
32. Dilberger B., Baumanns S., Schmitt F. et al. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. V. 2019. P. 6840540.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2019/6840540>
33. Rybina O.Y., Schelkunov M.I., Veselkina E.R. et al. // *Mech. Ageing Dev.* 2019. V. 181. P. 29.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.111121>
34. Chaudhari S.N., Kipreos E.T. et al. // *Nat Commun*. 2017. V. 8. № 1. P. 182.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-00274-4>
35. Deledda A., Giordano E., Velluzzi F. et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 24. P. 16219.
<https://doi.org/10.3390/ijms232416219>
36. Rybina O.Y., Symonenko A.V., Pasyukova E.G. // *Ageing Res. Rev.* 2023. V. № 85. 101851.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101851>
37. Kulkarni A.S., Gubbi S., Barzilai N. // *Cell Metab.* 2020. V. 32. № 1. P. 15.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.001>
38. Barardo D., Thornton D., Thoppil H. et al. // *Aging Cell*. 2017. V. 16. P. 594.
<https://doi.org/10.1111/accel.12585>
39. Wu L., Zhou B., Oshiro-Rapley N. et al. // *Cell*. 2016. 167. V. 7. P. 1705.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.055>
40. Marycz K., Tomaszewski K.A., Kornicka K. et al. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. V. 2016. 9785890.
<https://doi.org/10.1155/2016/9785890>
41. Wang Y., An H., Liu T. et al. // *Cell Rep.* 2019. V. 29. № 6. P. 1511.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.070>
42. Geerling J.J., Boon M.R., van der Zon G.C. et al. // *Diabetes*. 2014. V. 63. № 3. P. 880.
<https://doi.org/10.2337/db13-0194>
43. Shirazi F., Farmakiotis D., Yan Y. et al. // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 9. e108635.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108635>
44. Pescador N., Francisco V., Vázquez P. et al. // *Redox. Biol.* 2021. V. 48. 102171.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102171>
45. Onken B., Sedore C.A., Coleman-Hulbert A.L. et al. // *Aging Cell*. 2022. V. 21. № 1. e13488.
<https://doi.org/10.1111/accel.13488>
46. Briviba M., Silamiķele L., Kalniņa I. et al. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. V. 14. 1232143.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1232143>
47. Suzuta S., Nishida H., Ozaki M. et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022. V. 26. № 21. P. 8039.
https://doi.org/10.26355/eurev_202211_30158
48. Liu Z.Q., Song X.M., Chen Q.T. et al. // *Pharmacol. Rep.* 2016. V. 68. № 6. P. 1332.
<https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.09.004>
49. Xiao Y., Liu F., Kong Q. et al. // *Aging Cell*. 2022. V. 21. № 3. e13567.
<https://doi.org/10.1111/accel.13567>
50. Zhang Y., Bokov A., Gelfond J. et al. // *J. Gerontol. A*. 2014. V. 69. № 2. P. 119.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glt056>
51. Fok W.C., Chen Y., Bokov A. et al. // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 1. e83988.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083988>
52. Calap-Quintana P., Soriano S., Llorens J.V. et al. // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 7. e0132376.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132376>
53. Zhang Z., Xu H.N., Li S. et al. // *Aging (Albany NY)*. 2020. V. 12. № 18. P. 17786.
<https://doi.org/10.18632/aging.103954>
54. Martínez-Cisuelo V., Gómez J., García-Junceda I. et al. // *Exp. Gerontol*. 2016. V. 83. P. 130.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.08.002>

55. Villa-Cuesta E., Holmbeck M.A., Rand D.M. et al. // J. Cell. Sci. 2014. V. 127. № 10. P. 2282.
<https://doi.org/10.1242/jcs.142026>
56. Bjedov I., Toivonen J.M., Kerr F. et al. // Cell Metab. 2010. V. 11. № 1. P. 35.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.11.010>
57. Wang A., Mouser J., Pitt J. et al. // Oncotarget. 2016. V. 7. № 49. P. 80131.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12560>
58. den Hartigh L.J., Goodspeed L., Wang S.A. et al. // Exp. Physiol. 2018. V. 103. № 11. P. 1469.
<https://doi.org/10.1113/EP087207>
59. Makki K., Taront S., Molendi-Coste O. et al. // PLoS One. 2014. V. 9. № 4. e92684.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092684>
60. Wang R., Yu Z., Sunchu B. et al. // Aging Cell. 2017. V. 16. № 3. P. 564.
<https://doi.org/10.1111/accel.12587>
61. Chen X.L., Li J., Xu G.G. et al. // Genet. Mol. Res. 2016. V. 15. № 2. P. 10.
<https://doi.org/10.4238/gmr.15027511>
62. Willot Q., du Toit A., de Wet S. et al. // Proc. Biol. Sci. 2023. V. 290. № 2006. 20231305.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2023.1305>
63. Shindyapina A.V., Cho Y., Kaya A. et al. // Sci Adv. 2022. V. 8. № 37. eabo5482.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abo5482>
64. Gong H., Qian H., Ertl R. et al. // Oncotarget. 2015. V. 6. № 18. P. 15882.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.4137>
65. Ge C., Ma C., Cui J. et al. // PLoS One. 2023. V. 18. № 3. e0281888.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281888>
66. Zhang F., Feng J., Zhang J. et al. // Exp. Ther. Med. 2020. V. 20. P. 280.
<https://doi.org/10.3892/etm.2020.9410>
67. Xu S., Kamato D., Little P.J. et al. // Pharmacol. Ther. V. 196. P. 15.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.003>
68. Ruiz P.A., Braune A., Hölzlwimmer G. et al. // J. Nutr. 2007. V. 137. P. 1208.
<https://doi.org/10.1093/jn/137.5.1208>
69. Xu M., Pirtskhalava T., Farr J.N. et al. // Nat. Med. 2018. V. 24. P. 1246.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0092-9>
70. Ruiz L.M., Salazar C., Jensen E. et al. // Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. 836301.
<https://doi.org/10.1155/2015/836301>
71. Gao C., Chen X., Li J. et al. // Eur. J. Appl. Physiol. 2014. V. 114. № 4. P. 695.
<https://doi.org/10.1007/s00421-013-2802-9>
72. Dilberger B., Passon M., Asseburg H. et al. // Nutrients. V. 2019. V. 11. № 8. P. 1886.
<https://doi.org/10.3390/nu11081886>
73. Sugawara T., Sakamoto K. // PLoS One. 2020. V. 15. № 9. e0238528.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238528>
74. Chen Y., Zhao Y., Miao C. et al. // J. Ovarian Res. 2022. V. 15. № 1. P. 138.
<https://doi.org/10.1186/s13048-022-01080-3>
75. Regitz C., Dußling L.M., Wenzel U. // Mol. Nutr. Food Res. 2014. V. 58. № 10. P. 1931.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201400014>
76. Subramanian P., Kaliyamoorthy K., Jayapalan J.J. et al. // J. Insect Sci. 2017. V. 17. № 2. P. 68.
<https://doi.org/10.1093/jisesa/iex040>
77. Chen H., Liu J., Peng S. et al. // J. Nutr. Biochem. 2023. V. 116. 109332.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109332>
78. Lu J., Wu D.M., Zheng Y.L. et al. // J. Pathol. 2010. V. 222. № 2. P. 199.
<https://doi.org/10.1002/path.2754>
79. Ayissi V.B., Ebrahimi A., Schluesener H. et al. // Mol. Nutr. Food Res. 2014. V. 58. № 1. P. 22.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201300195>
80. Cao Y., Zhao H., Wang Z. et al. // Cell Death Dis. 2020. V. 11. № 11. P. 965.
<https://doi.org/10.1038/s41419-020-03183-5>
81. Rybina O.Y., Sarantseva S.V., Veselkina E.R. et al. // Biogerontology. 2017. V. 18. № 5. P. 739.
<https://doi.org/10.1007/s10522-017-9704-x>
82. Rybina O.Y., Pasyukova E.G. // PLoS One. 2010. V. 5. № 9. e12621.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012621>
83. Rybina O.Y., Rozovsky Y.M., Veselkina E.R. et al. // Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech. 2018. V. 1861. № 5. P. 451.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2018.03.006>