

КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ ПРИ СЕРДЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**Новиков Анатолий Андреевич**

студент, Пермский Государственный Медицинский Университет им. ак. Е.А. Вагнера РФ, г. Пермь

Корякин Егор Сергеевич

студент, Пермский Государственный Медицинский Университет им. ак. Е.А. Вагнера РФ, г. Пермь

Паламаренко Мария Александровна

студент, Пермский Государственный Медицинский Университет им. ак. Е.А. Вагнера РФ, г. Пермь

Соколова Елизавета Сергеевна

студент, Пермский Государственный Медицинский Университет им. ак. Е.А. Вагнера РФ, г. Пермь

Аннотация. Хронологическое старение характеризуется изменениями межклеточной коммуникации, геномной нестабильностью, истощением теломер, потерей протеостаза, митохондриальной дисфункцией, истощением стволовых клеток, нарушением чувствительности к питательным веществам и клеточным старением. Все это способствует ухудшению состояния организма на уровне органов, клеток и молекул, что приводит к снижению физиологической активности, в результате чего организмы становятся предрасположенными к смерти. Распространенность связанных с возрастом заболеваний, включая атеросклеротические расстройства или сердечную недостаточность, увеличивается с хронологическим старением, и теперь хорошо известно, что клетки, положительные по маркерам старения, играют причинную роль в прогрессировании патологий при этих возрастных заболеваниях. [2,3,4] В этой обзорной статье мы хотели бы очертить роль клеточного старения и связанных с ним молекул в сердечных заболеваниях.

Ключевые слова: клеточное старение, сердечная недостаточность, молекулярные механизмы клеточного старения.

Большинство стрессоров, индуцирующих старение, активируют белковые пути p53 / p21 или p16^{Ink4a} / ретинобластомы, однако необходимо отметить, что активация этих сигнальных путей не дает убедительных доказательств того, что клетки стареют. Фенотип стареющих клеток имеет множество вариаций, и клеточное старение необходимо определять с помощью различных комбинаций маркеров. На сегодняшний день для косвенного обнаружения стареющих клеток используются несколько маркеров. Активность ассоциированной со старением бета-галактозидазы (SA-β-gal) при pH 6 широко используется для распознавания стареющих клеток. [2,3] Помимо p53, p21 и p16^{Ink4a}, другими хорошо известными маркерами клеточного старения являются высокие уровни митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38MAPK) или γH2AX. Ранее было показано, что непоправимое повреждение теломер

развивается при отсутствии истирания теломер. Наличие повреждений ДНК на теломерах было описано как теломер-ассоциированные фокусы (TAF) и обнаружено как совместная локализация γ H2AX, p53-связывающего белка 1 (53BP1) с теломерами. В фибробластах облучение или введение H_2O_2 увеличивало TAF, и было также показано, что это увеличение в печени, кишечнике и сердце с возрастом. [3,4,5] Изучение биологических маркеров, отражающих прямые доказательства клеточного старения, продолжает оставаться важной темой исследований.

Накопление доказательств указывает на тесную связь между путями, участвующими в клеточном старении, с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сообщалось, что у людей с терминальной сердечной недостаточностью в миокарде повышается уровень p53 и апоптоз. [2,5] Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией или дилатационной кардиомиопатией показали более высокую экспрессию p53 в сердце по сравнению с здоровым сердцем. Более короткая длина теломер лейкоцитов периферической крови (LTL) предсказывала неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с ишемической болезнью сердца, и недавно было показано, что тренировки на выносливость и интервальные тренировки, но не тренировки с отягощениями, увеличивают активность теломеразы и длину теломер в циркулирующих лейкоцитах. Белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7), подавляет пролиферацию клеток за счет остановки клеточного цикла в фазе G1, и рассматривается как белковый член секретомов старения. [2,3,4] IGFBP7 ассоциируется со старением тканей и ожирением, а высокий уровень циркулирующего IGFBP7 связан с плохим прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFrEF).

Кардиомиоциты. Клеточное старение традиционно считалось механизмом подавления неконтролируемой репликации в пролиферативных клетках, но в настоящее время считается, что постмитотические клетки, такие как нейроны Пуркиньи, также развивают фенотип, подобный старению. Вскоре после рождения кардиомиоциты демонстрируют остановку клеточного цикла из-за активации реакции на повреждение ДНК, вызванной воздействием более высокой концентрации кислорода в постнатальной среде. [3] Долгое время считалось, что взрослые кардиомиоциты являются терминально дифференцированными постмитотическими клетками, однако накопление доказательств указывает на то, что эти клетки сохраняют пролиферативную способность. Было показано, что в кардиомиоцитах токсичные реагенты, такие как введение доксорубина, повышают уровень p16^{Ink4a}, p21 и SA- β -gal. У пациентов с сердечной недостаточностью теломеры кардиомиоцитов были короче, чем у здоровых доноров. У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) со сниженной систолической функцией кардиомиоциты с самыми короткими теломерами в сочетании с повреждением резидентной ДНК, а пациенты с ишемической кардиомиопатией (ICM) также показали более короткую длину теломер. Кардиомиоциты пациентов с идиопатической кардиомиопатией (IDCM) показали тенденцию к уменьшению длины теломер, но это не достигло статистической значимости. [1,5] Интересно, что в гладкомышечных клетках сосудов истощение теломер не происходило от сердечной недостаточности пациентов с HCM, ICM и IDCM, и это было сопоставимо с достоверными донорами.

Эндотелиальные клетки. Сообщалось, что эндотелиальные клетки у пожилых людей, ведущих малоподвижный образ жизни (около 60 лет), экспрессируют более высокий уровень белка p53, p21 и p16^{Ink4a}, и это также было показано, что он снижается у пожилых людей, занимающихся спортом (около 57 лет). Доклинические исследования показали патологическую роль старения эндотелиальных клеток в возрастных расстройствах, включая ожирение, диабет и сердечную недостаточность. Сердечную недостаточность можно разделить на два типа в зависимости от уровня систолической функции. Один описывается как сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF), другой классифицируется как HFpEF, и оба типа сердечной недостаточности распространены среди пожилых людей. HFpEF встречается примерно у половины всех пациентов с сердечной недостаточностью. [4] В настоящее время считается, что воспаление в коронарных микрососудах играет центральную роль в патогенезе HFpEF, и недавно было показано, что клеточное старение в эндотелиальных клетках также может быть вовлечено. Учитывая, что в пожилом и / или страдающем ожирением популяции чаще встречается HFpEF, ингибирование пути старения эндотелиальных клеток может стать терапией следующего поколения для этого неизлечимого расстройства. [1,3]

Фибробласты. Считается, что фибробласты представляют собой главный компонент сердечных клеток. Сообщается, что у человека некардиомиоциты (в основном фибробласты) составляют 72% от общего числа клеток. Исследования показывают, что фибробласты способствуют поддержанию гомеостаза сердца как в физиологических, так и в стрессовых условиях. Сообщалось, что старение связано с присутствием фибробластов, содержащих кристаллы X-Gal, в перикарде. Во время старения количество остеопонтина, происходящего из висцеральной жировой ткани, увеличивается в плазме. [3,4] Системное генетическое истощение остеопонтина, висцеральной жировой ткани истощение или фармакологическое ингибирование остеопонтина привело к значительному увеличению уровня p16^{Ink4a} в сердечных фибробластах и способствовало подавлению возрастного сердечного фиброза. Это указывает на то, что остеопонтин ингибирует клеточное старение в сердечных фибробластах, играя причинную роль в усилении фиброза сердечной ткани. Это показало, что старение фибробластов связано со здоровым старением сердца. Другое исследование показало, что гены, связанные со старением, включая p53, p21 и атаксию, телеангиэктазию мутантный (АТМ) увеличился после инфаркта миокарда. Гетерозиготное системное истощение АТМ приводило к снижению сигнала SA-β-Gal или p53 в сердечных фибробластах. [1,4,5] Подавление этих маркеров старения в фибробластах способствовало усилению фиброза в области, не связанной с инфарктом (это было сопоставимо для генотипов в области инфаркта), и снижению систолической функции в модели инфаркта миокарда. Эти доклинические исследования показывают, что ингибирование клеточного старения в фибробластах становится патологическим в тканях сердца. [2] Будет ли это иметь место у людей - критический вопрос, и возникают потенциальные проблемы для терапии, основанной на нецелевой доставке средств, подавляющих старение, которые могут быть разработаны в ближайшем будущем.

Список литературы:

1. J.M. van Deursen/The role of senescent cells in ageing/Nature, C.439-446 - 2014,
2. B.G. Childs, M. Durik, D.J. Baker, J.M. van Deursen/Cellular senescence in aging and age-related disease/Nat Med, C.1424-1435 - 2015,
3. C. Lopez-Otin, M.A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, G. Kroemer/ The hallmarks of aging/ Cell - C. 1194-1217 - 2013,
4. B.G. Childs, D.J. Baker, T. Wijshake, C.A. Conover, J. Campisi, J.M. van Deursen/ Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis/ Science - C. 472-477 - 2016,
5. R. Anderson, A. Lagnado, D. Maggiorani, A. Walaszczyk, E. Dookun, J. Chapman/ Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence/ EMBO - 2019.