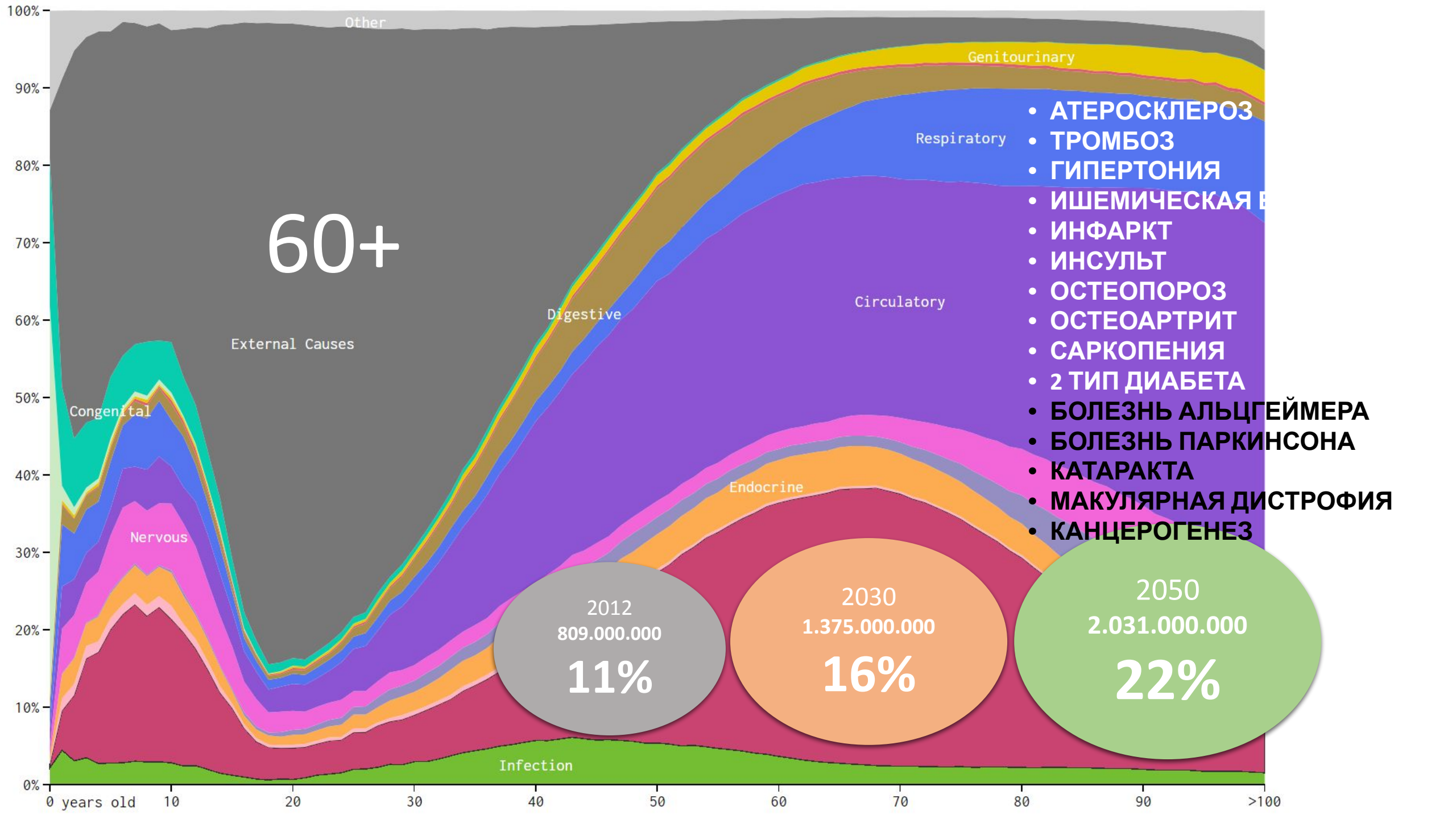


Старения человека и потенциальны е геропротектор ы

Алексей Москалев





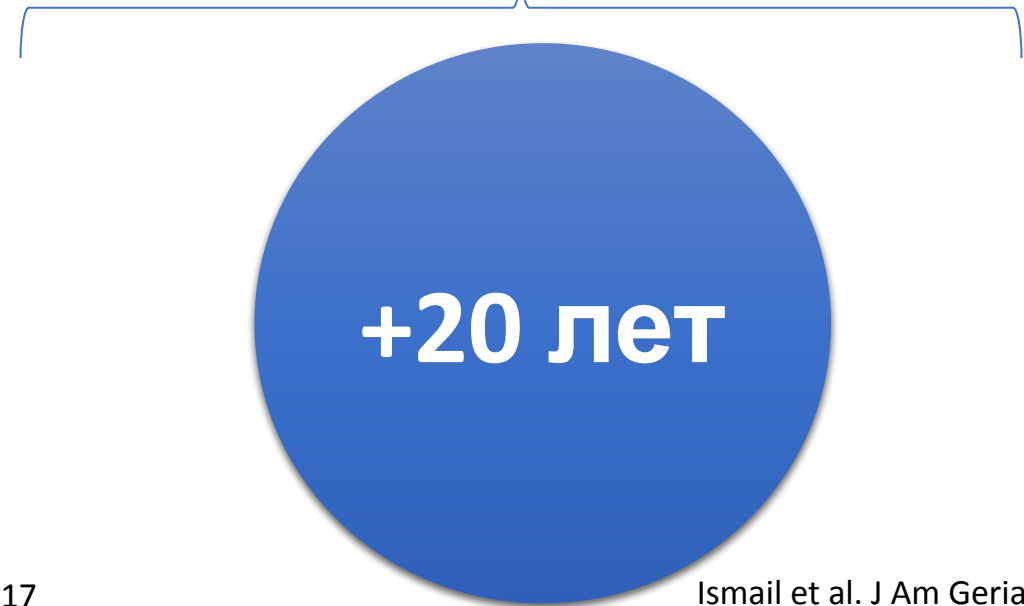
Средняя продолжительность жизни между 1990 и 2016 годами для 195 стран

Возраст начала заболеваний, связанных со старением, и инвалидности у долгожителей

Современная медицина

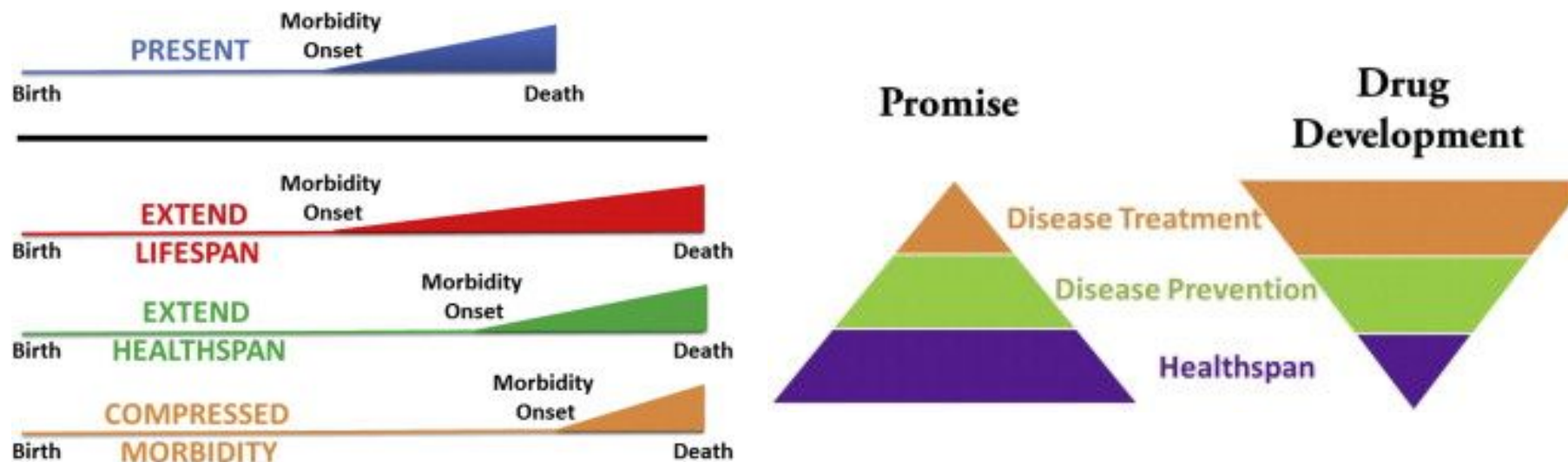


Имеющийся потенциал



Замедление темпов старения - путь к здоровому и активному

Стратегии борьбы против старения



"Compressed morbidity" – состояние в котором происходит уменьшение периода хронической заболеваемости

Медицина
настоящего

Старение – нормальное
физиологическое состояние,
не требующее



Борьба со проявлениями
отдельных
возраст-зависимых патологий



Продление периода старости



Одряхление

Медицина
будущего?

Старение – болезнь,
требующая лечения



Борьба со старением



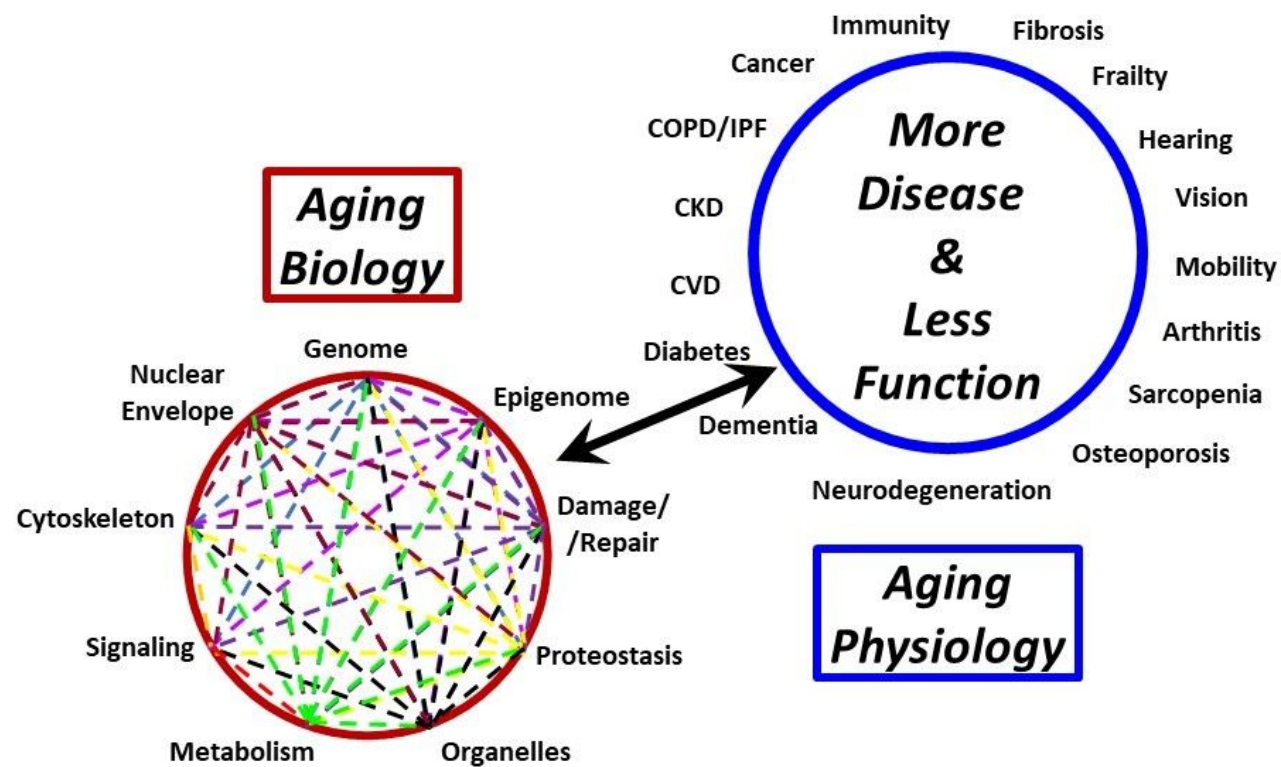
Устранение причин старения,
профилактика возраст-
зависимых



Здоровое долголетие

Geroscience

•Сосредоточившись на исследовании основных биологических механизмов, ведущих к старению, мы сможем усовершенствовать клинические вмешательства для заболеваний и состояний, с которыми сталкиваются многие пожилые люди.



GLOBAL LONGEVITY INDUSTRY LANDSCAPE 2018



COMPANIES
INVESTORS
SCIENCE HUBS



Top 10 Longevity Companies

Top 10 Longevity Investors

Top 5 Countries

- UK
- Switzerland
- US
- Kazakhstan
- Israel

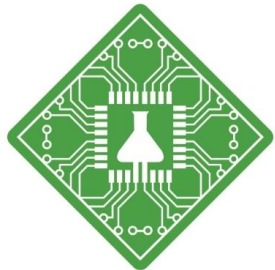
AGING ANALYTICS AGENCY
Bogerontology Research Foundation
DEEP KNOWLEDGE LIFE SCIENCES
LONGEVITY INTERNATIONAL



Calico



HUMAN
LONGEVITY,
INC.



**Insilico
Medicine**
insilico.com

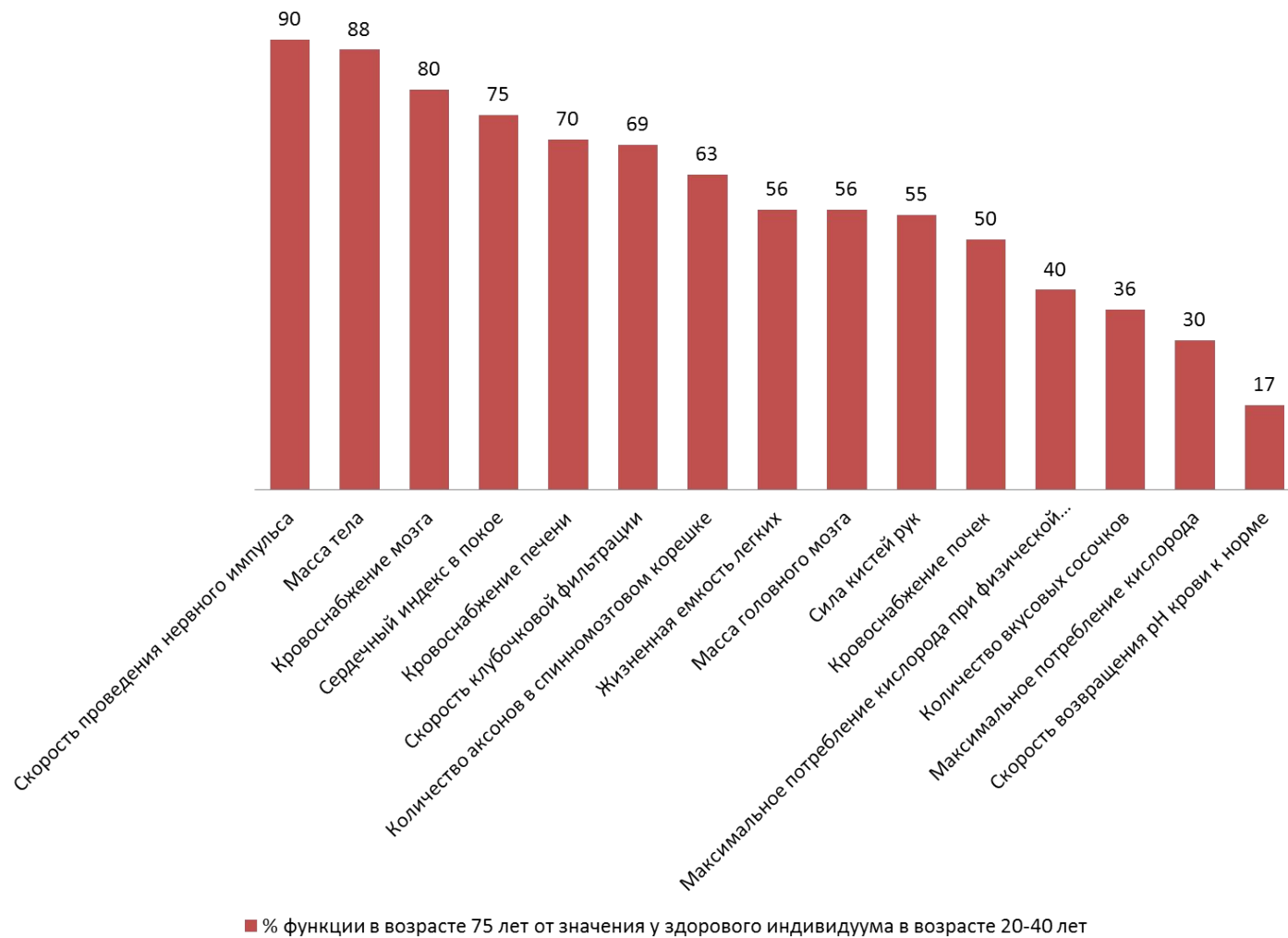
AGEX
THERAPEUTICS

UNITY
BIOTECHNOLOGY

Старение

- постепенный спад возможностей органов и систем поддерживать постоянство параметров внутренней среды, приводящий к возникновению возрастных заболеваний и смерти

Физиологические функции снижаются при старении



25%

Наследственность

Ген

мутации в синдромах прогерии, аллели возрастных заболеваний

Сред

токсичные вещества, ионизирующее излучение, низкочастотные электромагнитные поля, тяжелый неквалифицированный физический труд, курение, алкоголь

75%

Эпигенетика

- Предотвращение
 - Ремонт / Восстановление
- Удаление
- Замена

Ошибки метаболизма

- Повреждение систем устранения повреждений
 - Нарушение гомеостаза

Снижение адаптационных возможностей организма

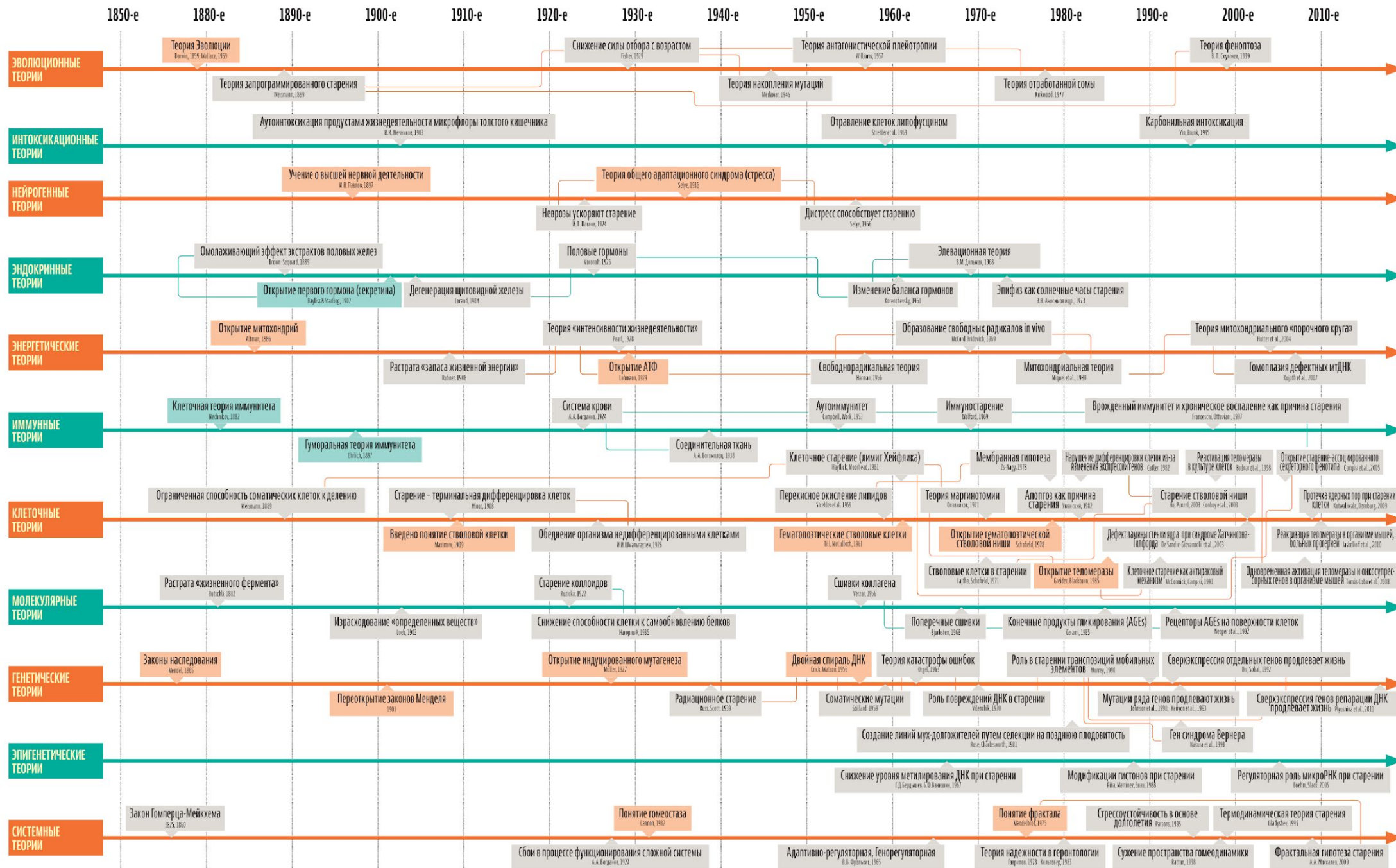
СТАРЕНИЕ

Возрастные заболевания

СМЕРТЬ

ЭВОЛЮЦИЯ ИДЕЙ В ГЕРОНТОЛОГИИ

Автор – Алексей Москалев



Механизмы и признаки старения

Повреждения и ошибки

Митохондриальная дисфункция

- Клональная экспансия делеций мтДНК
- Окисленные гуанозины, снижение экспрессии митохондриальных белков
 - Выход из митохондрий провоспалительных формильных пептидов и мтДНК
- Повреждение дыхательной цепи
- Окислительные повреждения ферментов

Утрата протеостаза

- Агрегаты окисленных белков
- Стресс эндоплазматической сети
 - Ингибирование протеасомы
 - Ингибирование аутофагии
- Изменение экспрессии шаперонов
 - Повреждения межклеточного матрикса

Эпигенетические изменения

- Ремоделирование хроматина
- Модификации гистонов и варианты гистоны
- Изменение метилирования ДНК и эпимутации
- Изменение паттерна некодирующих РНК

Генетическая нестабильность

- Укорочение теломер
- Транспозиции мобильных элементов
- Мутации и хромосомные aberrации

Ответ на повреждения (антагонистическая плейотропия)

Нарушение системной регуляции

- Нейро-эндокринная регуляция
- Межклеточная сигнализация
- Инволюция тимуса и подавление приобретенного иммунитета
- Дерегуляция экспрессии генов

Нарушение регенерации тканей

- Клеточное старение
- Дерегуляция апоптоза
- Изменение стволовой ниши
- Аберрантная дифференцировка стволовых клеток
- Истощение количества стволовых клеток

Системное воспаление

- Активация врожденного иммунитета (cGAS/STING/IFN, TLR/NF-κB)
- Активизация миелоидных клеток
 - Провоспалительные цитокины
- Секреторная активность сенесцентных клеток и адипоцитов
 - Дисбаланс микробиоты и эндогенных вирусов
- Активация RAGE конечными продуктами гликирования

Системные изменения

Сбой внутренних часов

- Инволюция эпифиза
- Дерегуляция экспрессии циркадных генов
 - Нарушение сна

Хронический стресс

- Стресс-гормоны
- Окислительный стресс
- Снижение стрессоустойчивости

Повышение проницаемости барьеров

- Кишечный, легочный, почечный
- Эндотелий сосудов, гемато-энцефалический, ретинальный

Нарушение обмена веществ

- Сенсирование питательных веществ
 - Водно-солевой баланс
 - Энергетический обмен
- Сдвиг от метаболизма жиров к глюкозному метаболизму

Поздние проявления старения

Старение-ассоциированные заболевания

Одряхление

Смерть

Биомаркёры старения

- это измеряемые параметры, которые воспроизводимо качественно и количественно изменяются при старении человека.

Биомаркёры старения

- На их основе мы можем прогнозировать ускоренное или замедленное старение индивида, отслеживать эффективность терапий, направленных на профилактику старения, таких как изменение диеты, образа жизни, увеличение физической активности, геропротекторные препараты.

Биомаркёры старения - основа для оценки биологического возраста

- Парадокс биомаркёров: если биомаркёр имеет совершенную корреляцию с хронологическим возрастом, он неинформативен.



48

**Хронологический vs. “биологический”
возраст**

Биомаркёры старения

- Представляют собой общий качественный и количественный индикатор функционального состояния человека и в этом их ключевое отличие от факторов риска конкретных возраст-зависимых патологий (сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера или Паркинсона)

Критерии биомаркёра старения

- Должны меняться с возрастом.
- Должны предсказывать смертность лучше хронологического возраста
- Позволять предвидеть ранние стадии конкретного возраст-зависимого заболевания.
- Быть минимально инвазивными – не требовать серьезного вмешательства или болезненной процедуры.

Дополнительные критерии



БЫТЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ К РАННИМ
ПРИЗНАКАМ СТАРЕНИЯ
(В ОТЛИЧИЕ ОТ СМЕРТНОСТИ И
ОДРЯХЛЕНИЯ)



ОБЛАДАТЬ ПРЕДИКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ
В ОБОЗРИМЫЙ ПРОМЕЖУТОК ВРЕМЕНИ

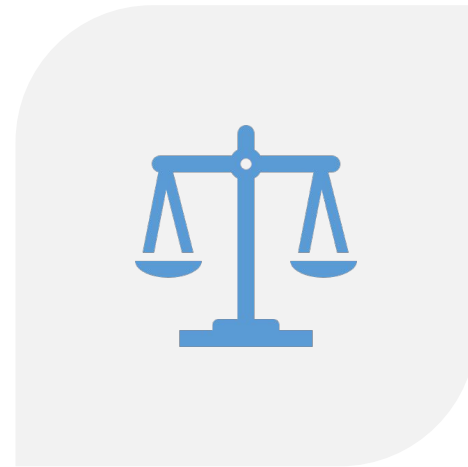


ИМЕТЬ НИЗКУЮ АНАЛИТИЧЕСКУЮ
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ (ВЫСОКУЮ
НАДЕЖНОСТЬ И
ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ)

Комбинация биомаркёров

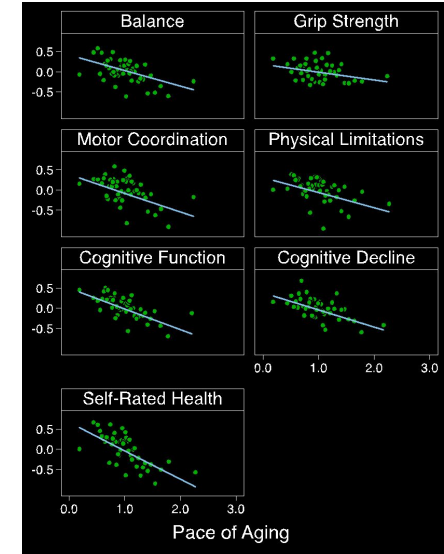
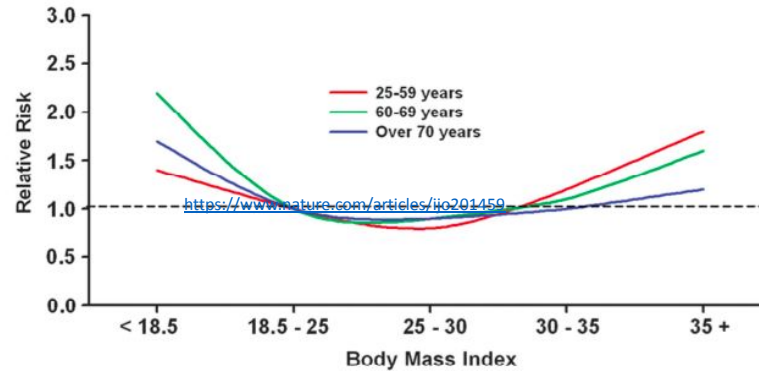


ДОСТАТОЧНО ТРУДНО ВЫБРАТЬ КАКОЙ-ЛИБО
ОДИН ПОКАЗАТЕЛЬ В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА
СТАРЕНИЯ, КОТОРЫЙ УДОВЛЕТВОРЯЛ БЫ
ВСЕМ КРИТЕРИЯМ.



КАЖДЫЙ БИОМАРКЁР СТАРЕНИЯ ИМЕЕТ КАК
СВОИ ПРЕИМУЩЕСТВА, ТАК И ОГРАНИЧЕНИЯ.
(MCCLEARN, 1997)

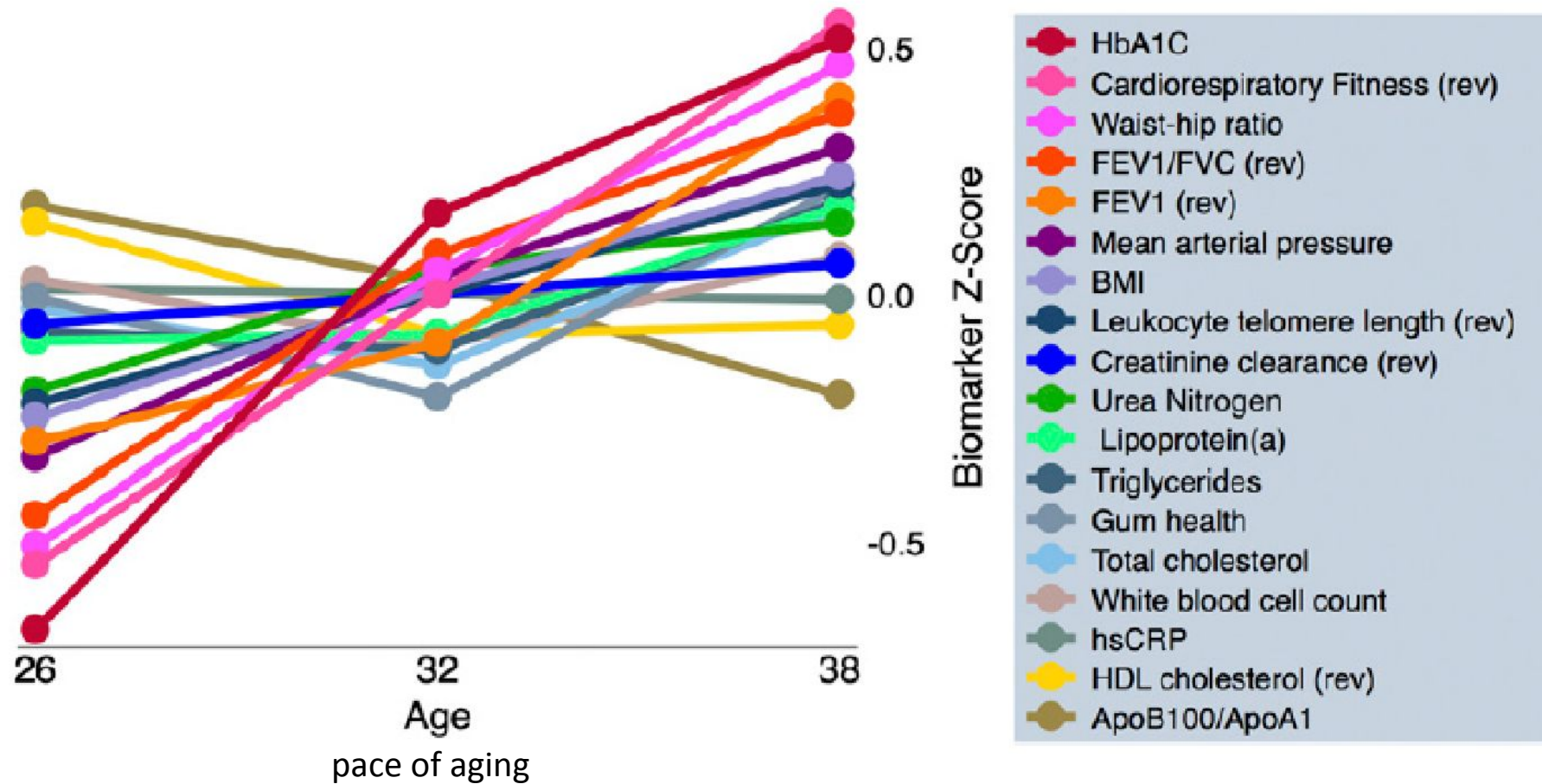
ТЕСТЫ



Клинические маркёры возрастных изменений

- VO2MAX
- ОБЪЕМ ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА ЗА 1 С
- СЫВОРОТОЧНЫЙ АЛЬБУМИН
- СОЭ
- КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ
- ЛИМФОИДНО/МИЕЛОИДНОЕ СООТНОШЕНИЕ
- IGF-1
- ТРИЙОДТИРОНИН
- АЗОТ В МОЧЕ
- ЛИПОПРОТЕИДЫ ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ
- МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ (CRP, IL-6, TNF-A)
- ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ
- УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ НАТОЩАК + ТЕСТ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ
- HBA1C
- АДИПОНЕКТИН
- ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ АБСОРБЦИОМЕТРИЯ АНОМАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ
- КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (КОГНИТИВНЫЕ ТЕСТЫ, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МРТ)
- СЛУХОВОЙ ПОРОГ
- ЦЕНТРАЛЬНОЕ АОРТАЛЬНОЕ СИСТОЛИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ
- СРЕДНЕЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ
- СТЕПЕНЬ СТЕНОЗА
- ИНДЕКС АУМЕНТАЦИИ

«Темп старения» по динамике 18 биомаркёров физиологического старения



Belsky et al., PNAS, PMCID: 4522793

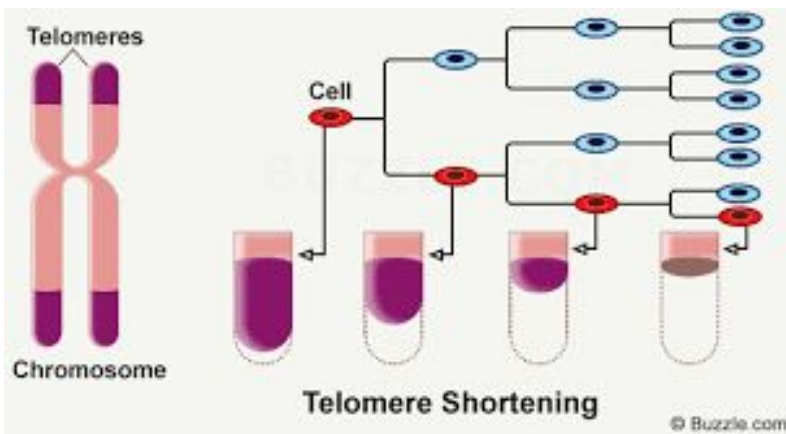


\$410

Длина теломер

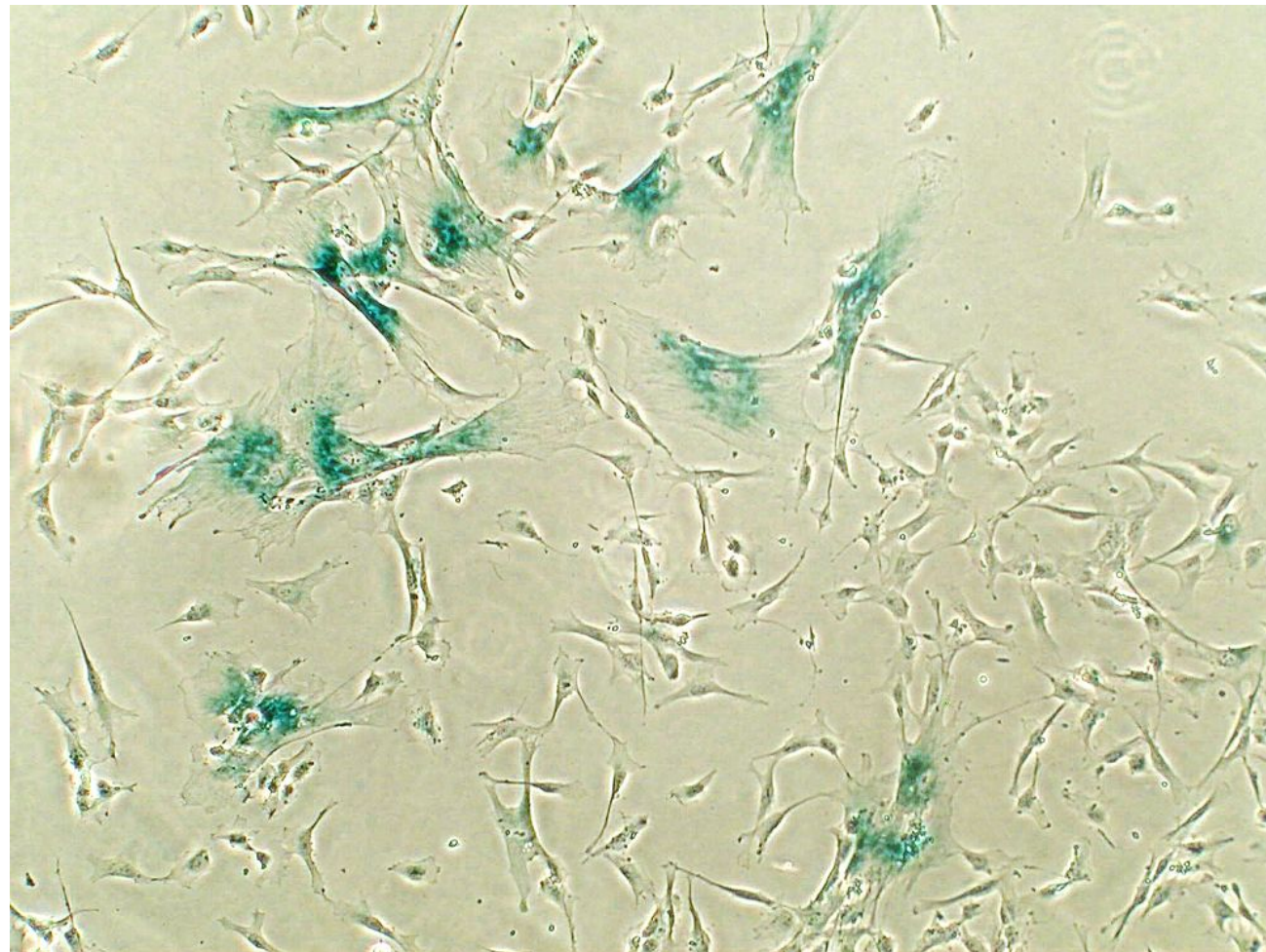
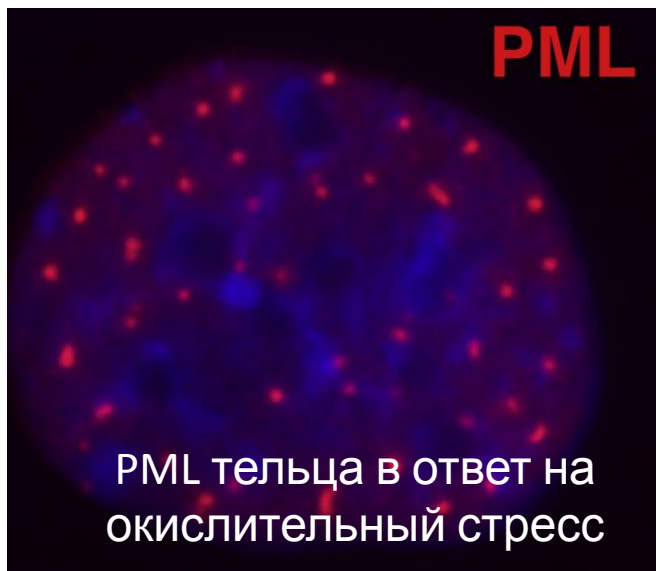
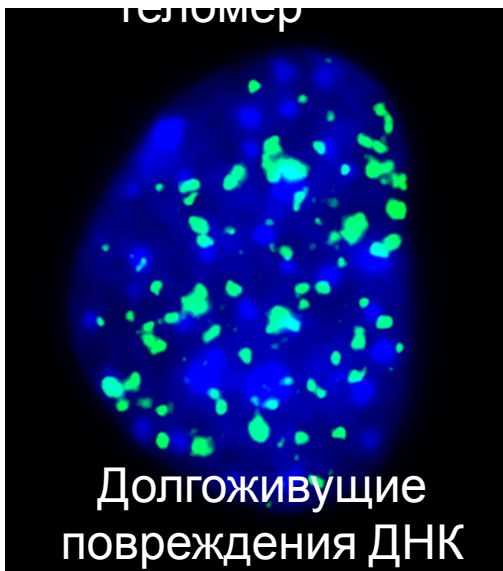
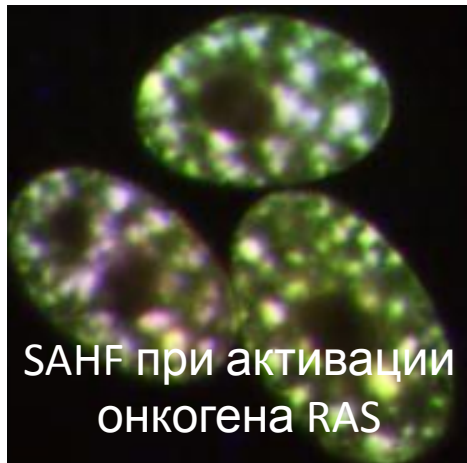
Укорочение концов хромосом (теломер) в лейкоцитах крови человека составляет 20-40 нуклеотидов / год.

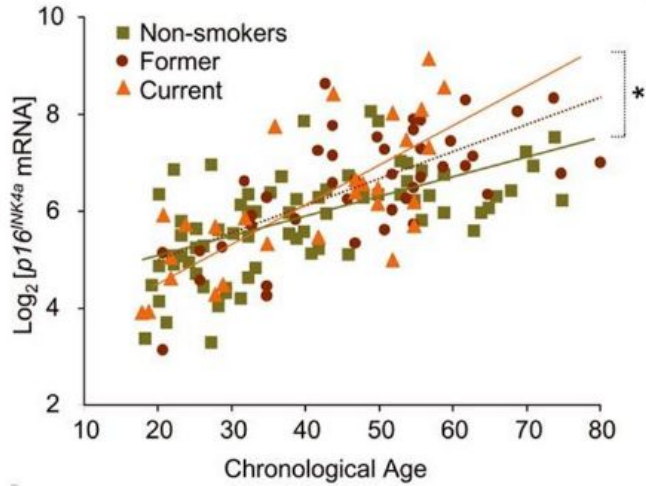
Длина теломер была довольно слабым предиктором скорости биологического возраста (15–25% вариации возраста).



$r = -0.51$ ♀ и $r = -0.55$ ♂ (Nordfjäll et al., 2010)

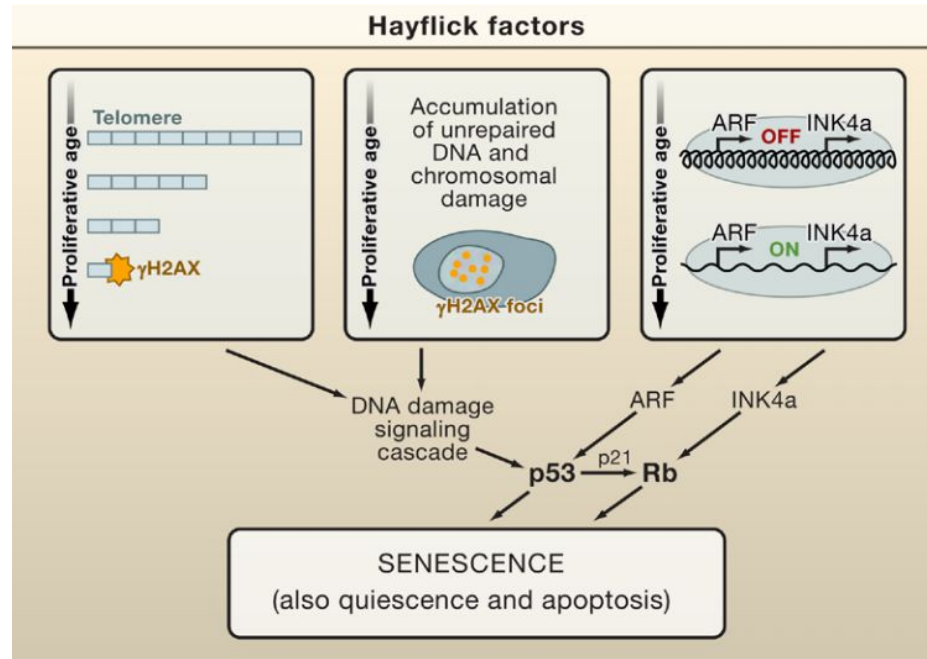
Клеточное старение





p16(INK4a) T-клетках периферической крови (Liu et al., 2009)

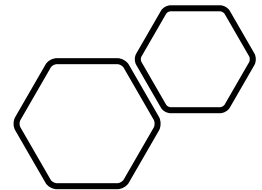
Liu et al., 2009

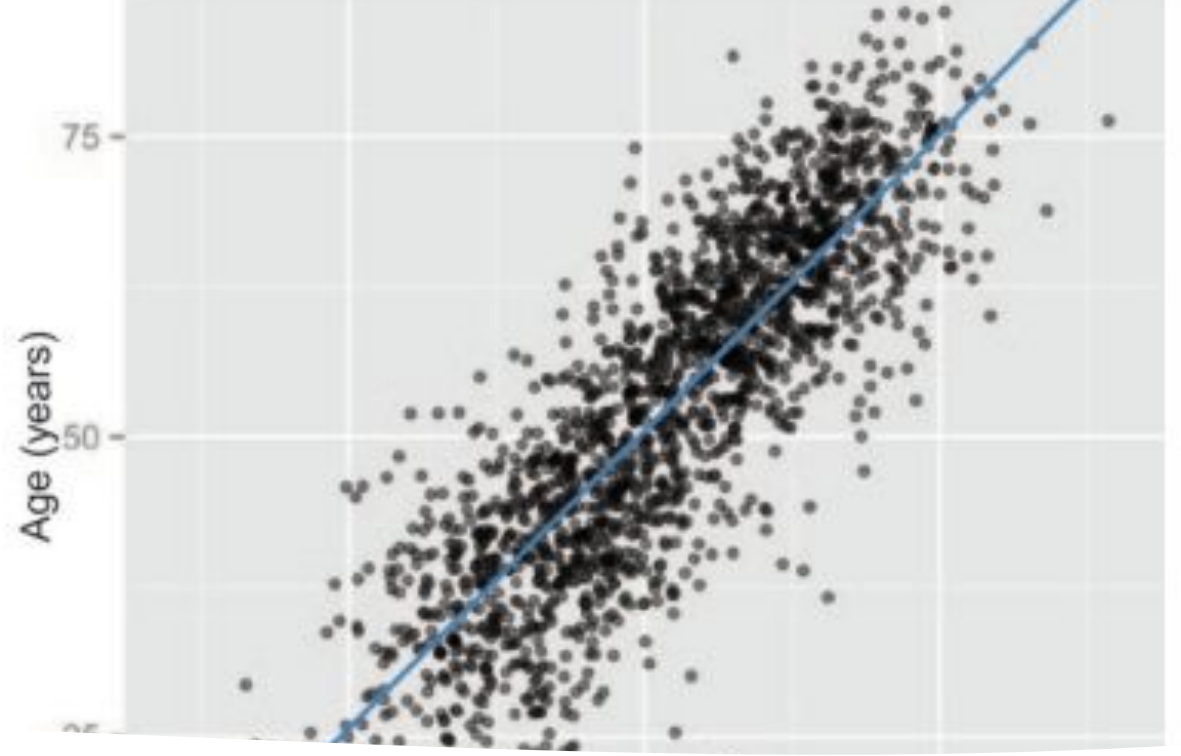
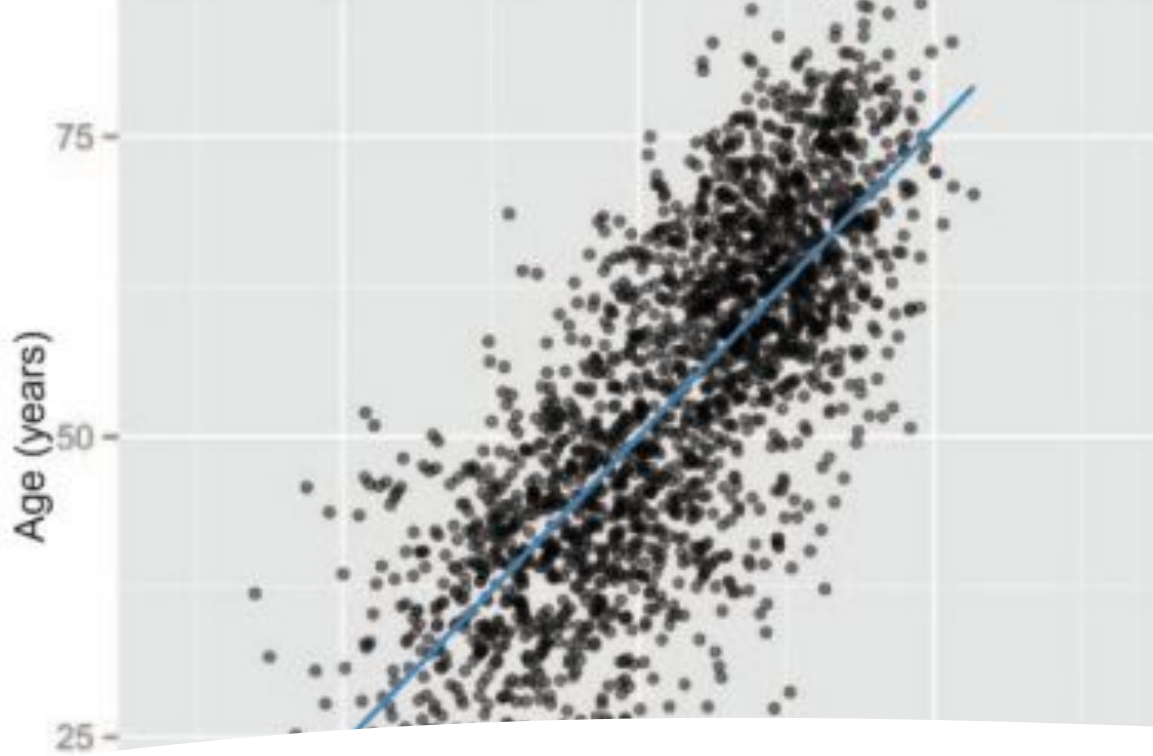


Collado et al., 2007

Клеточное старение

Экспрессия маркера клеточного старения $p16^{\text{INK4a}}$ в Т клетках крови $r=0.56$





Агалактозилированные N-гликаны

- N-гликирование – посттрансляционный механизм регуляции функции иммуноглобулинов. Изменение их соотношения при старении способствует воспалению.
- Интегративная мера процессов воспаления, GlycanAge index, основанный на анализе комбинаций в крови трех IgG гликанов (включая FA2B, FA2G2, и FA2BG2), позволяет предсказать возраст индивидуума с точностью 9.7 года и объяснить 60% вариансы оценки возраста

<p>Высококчувствительный С-реактивный белок (hsCRP) ↑ Интерлейкин 6 (IL-6) ↑ N-концевой натрийуретический пептид В-типа (NT-proBNP) ↑ Абсолютное количество моноцитов (Abs.M) ↑ Количество лейкоцитов (WBC) ↑</p>	<p>Биомаркёры воспаления</p>
<p>Ширина распределения эритроцитов (RDW) ↑ Рецептор трансферрина (Transf.R) ↑ Средний корпускулярный объем (MCV) ↑ Гемоглобин (Hgb) ↑</p>	<p>Гематологические биомаркёры (дыхательная функция крови)</p>
<p>Гликированный гемоглобин (HbA1c) ↑ Растворимый рецептор конечных продуктов гликирования (sRAGE) ↑ Адипонектин (Adip) ↑ Инсулиноподобный фактор роста (IGF1) ↓</p>	<p>Биомаркёры связанные с диабетом (инсулинорезистентность)</p>
<p>Общий холестерин (T.Chol) ↑ ↓</p>	<p>Биомаркёры липидов</p>
<p>Глобулин связывающий половые гормоны (SHBG) ↑ Дегидроэпиандростерон сульфат (DHEA) ↓</p>	<p>Эндокринные биомаркёры (репродуктивная функция)</p>
<p>Альбумин (Album) ↓</p>	<p>Функция печени</p>
<p>Креатинин ↑ Цистатин С ↑</p>	<p>Функция почек</p>

Biomarker	Full name	HR	95% CI	P	I ²	P (het)
XXL-VLDL-L	Total lipids in chylomicrons and extremely large VLDL	0.80	0.75–0.85	1.53×10^{-13}	0.08	0.363
S-HDL-L	Total lipids in small HDL	0.87	0.84–0.90	5.98×10^{-19}	0.52	0.018
VLDL-D	Mean diameter for VLDL particles	0.85	0.80–0.90	8.51×10^{-8}	0.21	0.241
PUFA/FA	Ratio of polyunsaturated fatty acids to total fatty acids (%)	0.78	0.75–0.80	1.06×10^{-47}	0.71	8.65×10^{-5}
Glc	Glucose	1.16	1.13–1.19	2.22×10^{-29}	0.56	0.008
Lac	Lactate	1.06	1.03–1.10	6.24×10^{-5}	0.28	0.173
His	Histidine	0.93	0.90–0.96	1.15×10^{-5}	0.24	0.213
Ile	Isoleucine	1.23	1.14–1.32	2.14×10^{-8}	0.39	0.078
Leu	Leucine	0.82	0.76–0.89	7.34×10^{-7}	0.35	0.109
Val	Valine	0.87	0.82–0.92	1.04×10^{-6}	0.07	0.376
Phe	Phenylalanine	1.13	1.09–1.17	2.39×10^{-12}	0.44	0.052
AcAce	Acetoacetate	1.08	1.05–1.11	1.73×10^{-8}	0.35	0.108
Alb	Albumin	0.89	0.87–0.92	9.96×10^{-13}	0.52	0.017
GlycA	Glycoprotein acetyls	1.32	1.27–1.38	7.45×10^{-41}	0.45	0.046

- Была использована стандартизированная платформа для определения метаболических предикторов смертности от болезней кровообращения у 44 168 человек (в возрасте 18–109 лет), из которых 5512 умерли во время наблюдения.
- Было идентифицировано 14 циркулирующих биомаркеров, которые были независимо связаны со смертностью от всех причин.



Deep Biomarkers Of Human Aging

How old by basic blood test

Aging.AI ^{1.0}

- 41 input parameters
- $r = 0,91$
- $Rsq = 0,82$
- MAE = 5.5 years

Test your samples

Aging.AI ^{2.0}

- 33 input parameters
- $r = 0,79$
- $Rsq = 0,63$
- MAE = 6.2 years

Test your samples

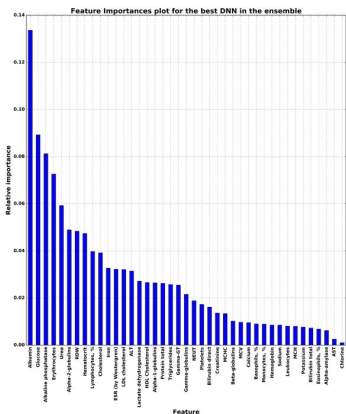
www.impactaging.com

AGING, May 2016, Vol 8 No 5

Research Paper

Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development

Evgeny Putin ^{1,2}, Polina Mamoshina ^{1,3}, Alexander Aliper ¹, Mikhail Korzinkin ¹, Alexey Moskalev ^{1,4}, Alexey Kolosov ⁵, Alexander Ostrovskiy ⁵, Charles Cantor ⁶, Jan Vijg ⁷, and Alex Zhavoronkov ^{1,3}

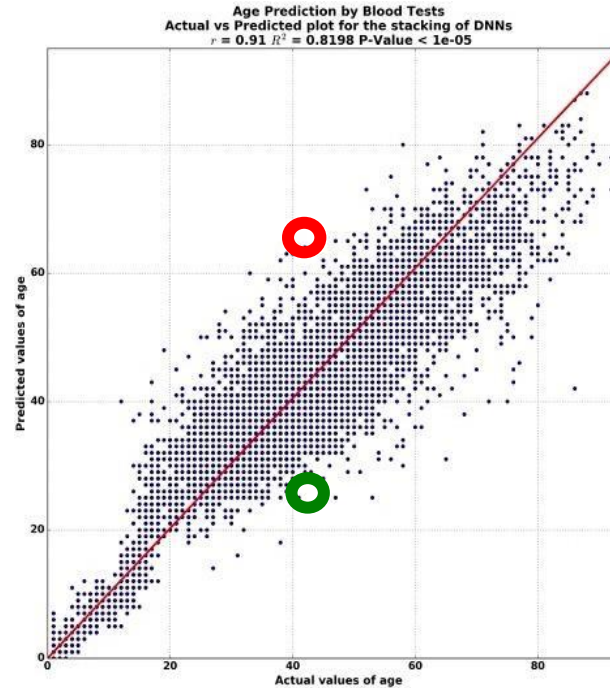


Top 5 features:

- Albumin (Liver function)
- Glucose (Metabolic function)
- Alkaline phosphatase (Liver function)
- Erythrocytes (Respiratory function)
- Urea (Renal function)

DEEP BIOMARKERS OF HUMAN AGING

Prediction accuracy



For the ensemble of DNNs

$r = 0,91$

$R^2 = 0,82$

MAE = 5,55 years

Comparison with published biomarkers of human aging

•Horvath's epigenetic clock :
 $r = 0,96$; $R^2=0,93$; MAE=2,7 years

•Hannum et al epigenetic clock:
 $r = 0,98$; $R^2=0,89$; MAE=3,9 years

•Peters et al transcriptomic clock:
 $r = 0,744$; $R^2=0,77$; MAE=7,8 years



Liver



Lungs



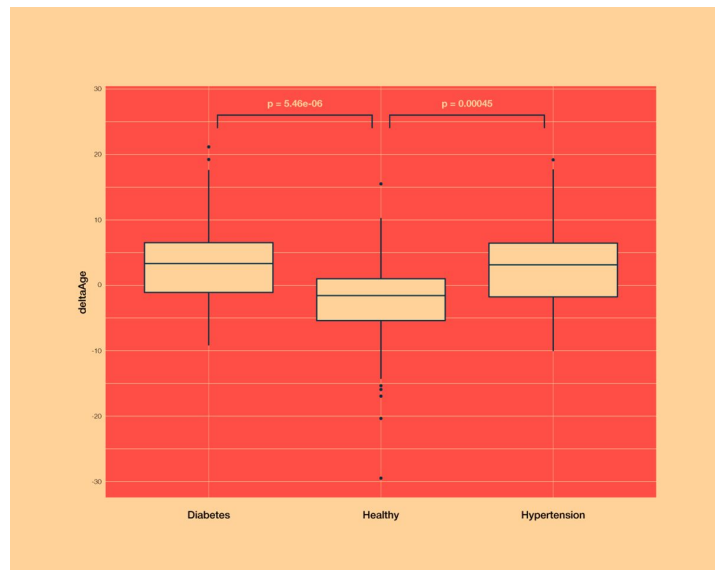
Heart



Kidneys

Markers of arterial health could serve as accurate non-invasive predictors of human biological and chronological age

Alexander Fedintsev¹, Daria Kashtanova², Olga Tkacheva², Irina Strazhesko³, Anna Kudryavtseva¹, Ancha Baranova^{4,5,6,7}, Alexey Moskalev^{1,4,5,7,8}

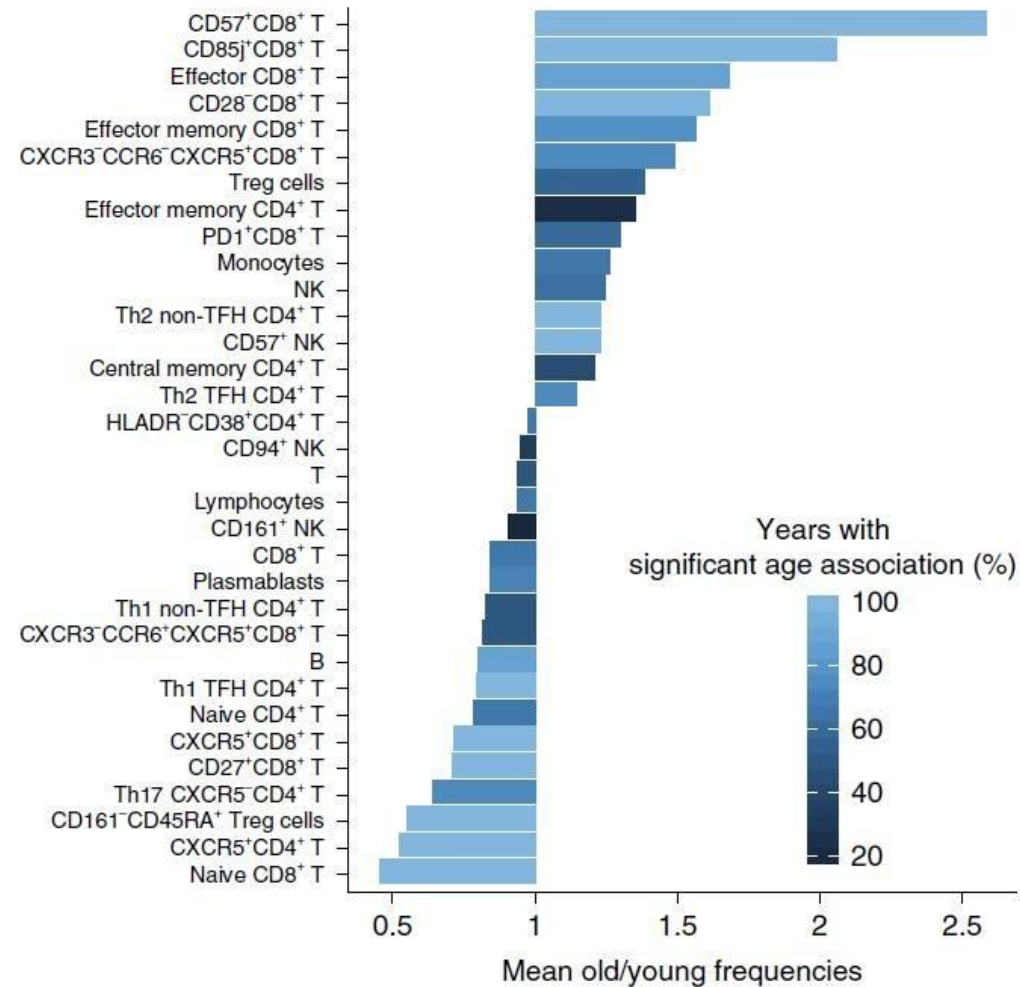


С использованием алгоритмов машинного обучения мы разработали модель, которая предсказывает хронологический возраст по четырем параметрам, которые являются отражениями сердечно-сосудистых заболеваний. Для женщин, медианная ошибка модели составила 4,65 лет (95% ДИ: 4,60-4,68), для мужчин - 5,46 лет (95% ДИ: 5.35-5.57). Так как сердечно-сосудистые заболевания являются основным компонентом возрастной смертности, мы предполагаем, что предложенная модель может служить хорошим методом для оценки биологического возраста. Важно отметить, что предложенная методика не включает молекулярные или клеточные тесты, и использует медицинское оборудование, которое распространено в системе здравоохранения.

Table 3. List of assessed clinical parameters ranged by their Pearson correlation coefficients.

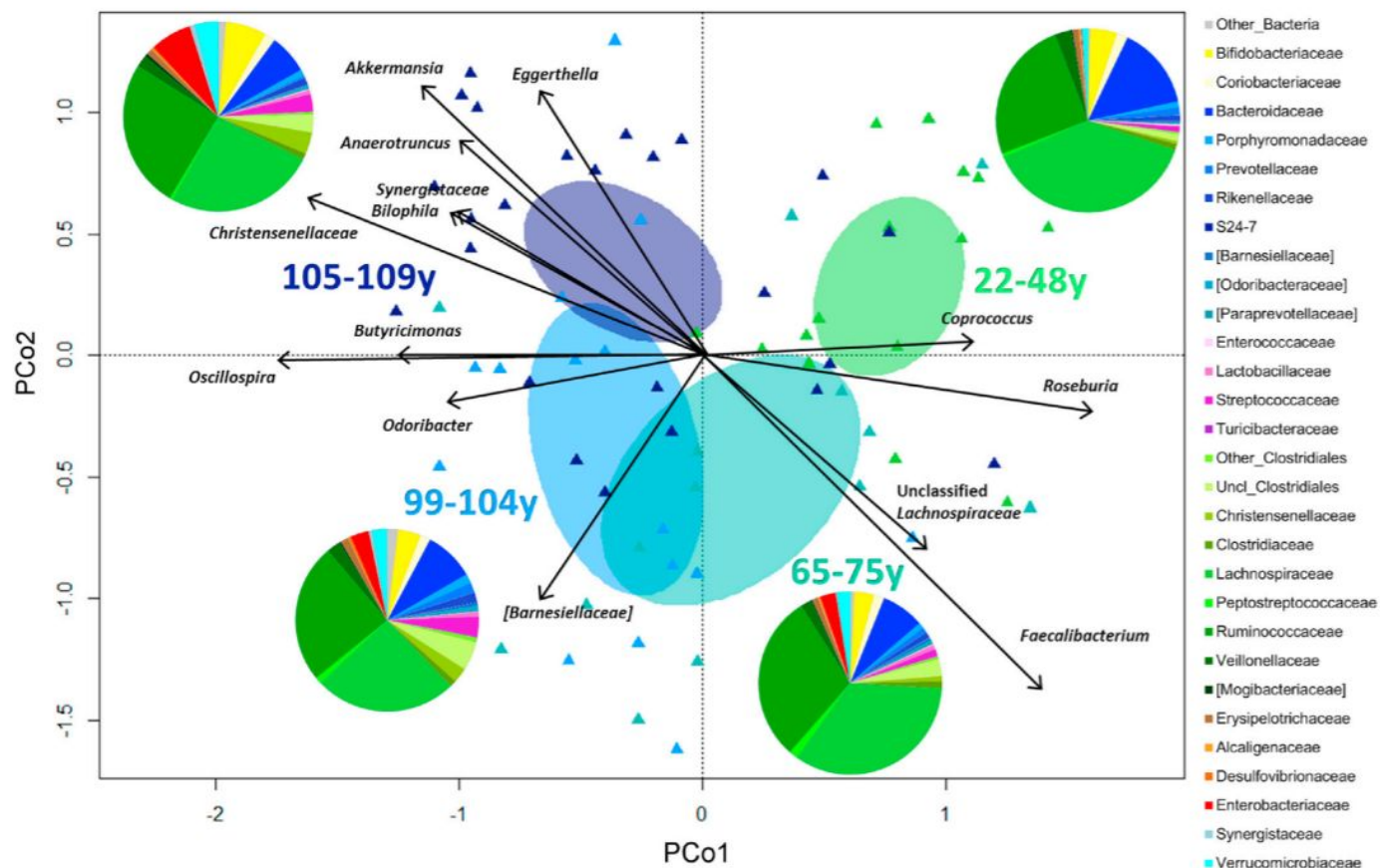
Clinical parameter	Correlation coefficient	p-value
Minimal of two cIMTs measured for left and right carotid (cIMTmin)	0.684	5.76e ⁻²³
Maximal of two Stenosis values (STEN_A)	0.596	2.04e ⁻²²
Central blood pressure (difference between systolic and diastolic)	0.505	6.52e ⁻²²
Augmentation Index (Aix)	0.481	3.90e ⁻¹³
Pulse wave velocity (PWV)	0.456	2.23e ⁻¹²
Total number of atherogenic plaques in left and right carotids	0.453	4.23e ⁻¹⁷
B-type natriuretic peptide	0.364	0.0006
Von Willebrand factor	0.358	2.47e ⁻⁰⁸
IGF-1	-0.331	0.0004
C-peptide	0.324	0.0007
Telomere length	-0.319	0.015
Systolic Blood Pressure	0.318	4.52e ⁻⁰⁵
Urea	0.269	6.74e ⁻⁰⁵
Presence of hypertension	0.264	0.0005
Presence of Diabetes	0.263	3.42e ⁻⁰⁶
Fibrinogen	0.258	0.01
Telomerase activity	-0.246	0.0016
Presence of obesity	0.245	0.012
Sodium	0.239	0.006
Glucose	0.228	0.0015
ESR	0.225	0.0025
Glycosylated hemoglobin	0.224	0.0015
Waist circumference	0.218	0.0022
BMI	0.194	0.0064
Hips ratio	0.193	0.0069
Cholesterol	0.188	0.01
HOMA IR	0.164	NS
Apolipoprotein A1	0.157	0.036
Waist to hip ratio	0.156	0.029
Apolipoprotein B	0.149	0.046
Insulin	0.146	NS
Insulin after 2h	0.141	NS
Potassium	0.131	NS
HDL	0.13	NS
LDL	0.125	NS
Creatinine	0.114	NS
Triglycerides	0.106	NS
Aldosterone	-0.104	NS

Многомерная траектория иммунного старения (IMM-AGE)



Сокращение разнообразия микробиоты

Biagi et al., 2016



Гены долголетия человека

Ins/IGF1



- Транспортировка липидов
- Жировой обмен

Метаболизм



- Репарация ДНК
- Антиоксидантная защита
- Шапероны
- Дифференцировка клеток
- Апоптоз
- Аутофагия
- Экспрессия гена теломеразы

Стрессоустойчивость

Дифференцировка



- Фосфорный обмен
- Кальциевый обмен

Воспаление



- Регуляция артериального давления
- Волно-солевой обмен



- Воспаление
- Дедифференцировка

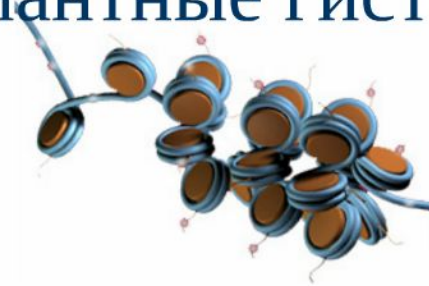
Эпигенетика

наследуемые, обратимые модификации ДНК и хроматина, не меняющие первичную нуклеотидную последовательность, но обуславливающие изменение активности генов

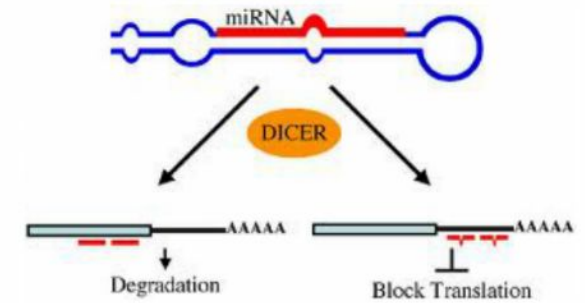
Метилирование
цитозина в ДНК



Ковалентная модификация
гистоновых белков и
вариантные гистоны

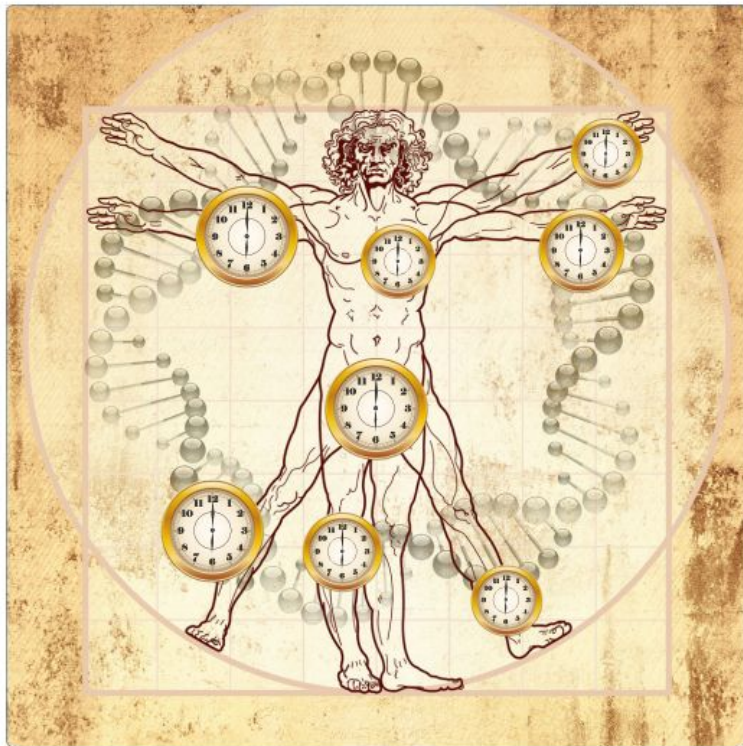


микроРНК



Эпигенетический возраст

99, 71, или 353 возраст-ассоциированных



DNA methylation age of human tissues and cell types

Horvath



Horvath's epigenetic clock

DNAm age 3.6 лет,

$r=0.96$

Horvath Genome Biology 2013, 14:R115
<http://genomebiology.com/14/10/R115>

Molecular Cell
Resource



Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates

Gregory Hannum,^{1,12} Justin Guinney,^{5,12} Ling Zhao,^{2,3,6,7} Li Zhang,^{2,3,6,7} Guy Hughes,^{2,3} Srinivas Satta,⁸ Brandy Klotzle,⁹ Marina Bibikova,⁹ Jian-Bing Fan,⁹ Yuan Gao,¹⁰ Rob Deconde,^{1,4} Menzies Chen,^{1,4} Indika Rajapakse,¹¹ Stephen Friend,⁵ Trey Ideker,^{1,2,4,*} and Kang Zhang^{2,3,6,*}

¹Department of Bioengineering

²Institute for Genomic Medicine

³Department of Ophthalmology

⁴Department of Medicine

University of California, San Diego, San Diego, CA 92093, USA

⁵Sage Bionetworks, Seattle, WA 98109, USA

⁶Molecular Medicine Research Center and Department of Ophthalmology, State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

⁷Guangzhou Genomics, Guangzhou 510300, China

⁸Doheny Eye Institute, University of Southern California, Los Angeles, CA 90033, USA

⁹Illumina, San Diego, CA 92122, USA

¹⁰Lieber Institute, Johns Hopkins University, Baltimore, MD 21205, USA

¹¹Division of Basic Sciences and Biostatistics, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA 98110, USA

¹²These authors contributed equally to this work.

*Correspondence: ideker@ucsd.edu (T.I.), kang.zhang@gmail.com (K.Z.)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>

SUMMARY

The ability to measure human aging from molecular profiles has practical implications in many fields, including disease prevention and treatment, forensics, and extension of life. Although chronological age has been linked to changes in DNA methylation, the methylome has not yet been used to measure and compare human aging rates. Here, we build a quantitative model of aging using measurements at more than 450,000 CpG markers from the whole blood of 656 human individuals, aged 19 to 101. This model measures the rate at which an individual's methylome ages, which we show is impacted by gender and genetic variants. We also show that differences in aging rates help explain epigenetic drift and are reflected in the transcriptome. Moreover, we show how our aging model is upheld in other human tissues and reveals an advanced aging rate in tumor tissue. Our model highlights specific components of the aging process and provides a quantitative readout for studying the role of methylation in age-related disease.

INTRODUCTION

Not everyone ages in the same manner. It is well known that women tend to live longer than men, and lifestyle choices such as smoking and physical fitness can hasten or delay the aging process (Austad, 2006; Blair et al., 1989). These observations

have led to the search for molecular markers of age that can be used to predict, monitor, and provide insight into age-associated physiological decline and disease. One such marker is telomere length, a molecular trait strongly correlated with age (Harley et al., 1990) that has been shown to have an accelerated rate of decay under environmental stress (Epel et al., 2004; Valdes et al., 2005). Another marker is gene expression, especially for genes that function in metabolic and DNA repair pathways, which are predictive of age across a range of different tissue types and organisms (Fraser et al., 2005; Zahn et al., 2007; de Magalhães et al., 2009).

A growing body of research has reported associations between age and the state of the epigenome—the set of modifications to DNA other than changes in the primary nucleotide sequence (Fraga and Esteller, 2007). In particular, DNA methylation associates with chronological age over long time scales (Alisch et al., 2012; Christensen et al., 2009; Bollati et al., 2009; Boks et al., 2009; Rakyan et al., 2010; Bocklandt et al., 2011; Bell et al., 2012), and changes in methylation have been linked to complex age-associated diseases such as metabolic disease (Barres and Zierath, 2011) and cancer (Jones and Laird, 1999; Esteller, 2008). Studies have also observed a phenomenon dubbed “epigenetic drift,” whereby the DNA methylation marks in identical twins increasingly differ as a function of age (Fraga et al., 2005; Boks et al., 2009). Thus, the idea of the epigenome as a fixed imprint is giving way to the model of the epigenome as a dynamic landscape that reflects a variety of chronological changes. The current challenge is to determine whether these changes can be systematically described and modeled to detect different rates of human aging, and to tie these rates to related clinical or environmental variables.

The mechanisms that drive changes in the aging methylome are not well understood, although they have been attributed to at least



Molecular Cell 49, 359–367, January 24, 2013 ©2013 Elsevier Inc. 359

Hannum age

Obesity accelerates epigenetic aging of human liver

Steve Horvath^{a,b,1}, Wiebke Erhart^c, Mario Brosch^d, Ole Ammerpohl^e, Witigo von Schönfels^f, Markus Ahrens^f, Nils Heits^f, Jordana T. Bell^g, Pei-Chien Tsai^g, Tim D. Spector^g, Panos Deloukas^{h,i,j}, Reiner Siebert^e, Bence Sipos^k, Thomas Becker^f, Christoph Röcken^l, Clemens Schafmayer^{f,2}, and Jochen Hampe^{d,2}

Departments of ^aHuman Genetics, David Geffen School of Medicine, and ^bBiostatistics, School of Public Health, University of California Los Angeles, CA 90095; ^cDepartment of Internal Medicine I, ^dDepartment of Visceral and Thoracic Surgery, ^eInstitute of Human Genetics, Christian-Albrechts-University Kiel, and ^fInstitute of Pathology, University Hospital Schleswig-Holstein, 24015 Kiel, Germany; ^gMedical Department 1, University Hospital Dresden, Technical University Dresden, 01307 Dresden, Germany; ^hDepartment of Twin Research and Genetic Epidemiology, Kings College London, London SE1 7EH, United Kingdom; ⁱWilliam Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, EC1M 6BQ, United Kingdom; ^jWellcome Trust Sanger Institute, Hinxton CB10 1SA, United Kingdom; ^kPrincess Al-Jawhara Al-Brahim Centre of Excellence in Research of Hereditary Disorders, King Abdulaziz University, Jeddah 21589, Saudi Arabia; and ^lInstitute of Pathology, University Hospital Tübingen, 72074 Tübingen, Germany

Edited by David W. Russell, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, and approved September 15, 2014 (received for review July 7, 2014)

PNAS



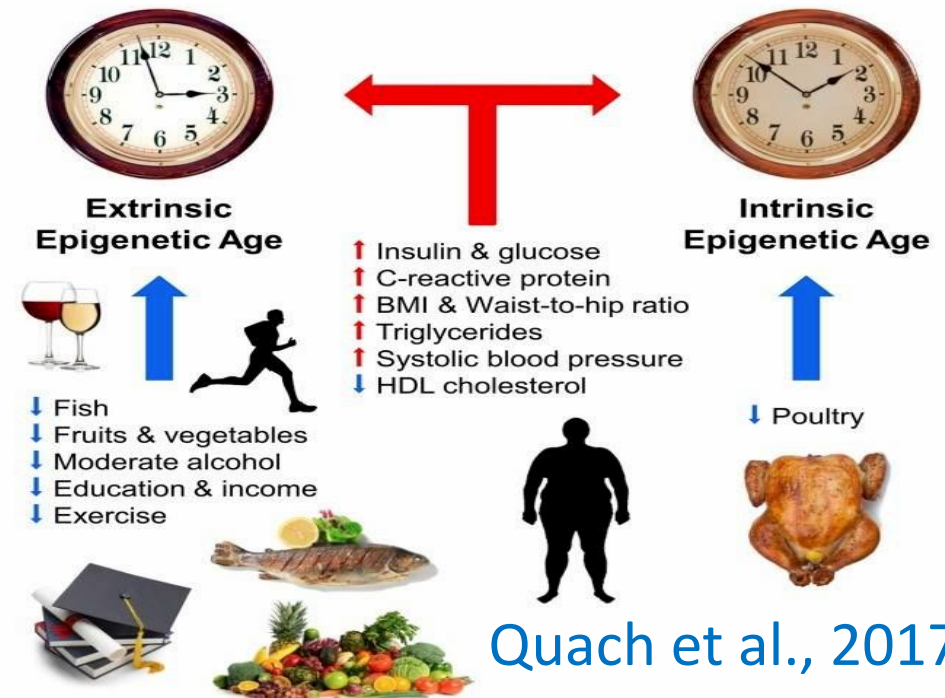
Aging (Albany NY). 2017 Feb; 9(2): 419–437.

Published online 2017 Feb 14. doi: [10.18632/aging.101168](https://doi.org/10.18632/aging.101168)

PMCID: PMC5361673

Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors

Austin Quach,[#] Morgan E. Levine,[#] Toshiko Tanaka,[#] Ake T. Lu,¹ Brian H. Chen,² Luigi Ferrucci,² Beate Ritz,^{3,4} Stefania Bandinelli,⁵ Marian L. Neuhouser,⁶ Jeannette M. Beasley,⁷ Linda Snetselaar,⁸ Robert B. Wallace,⁸ Philip S. Tsao,^{9,10} Devin Absher,¹¹ Themistocles L. Assimes,⁹ James D. Stewart,¹² Yun Li,^{13,14} Lifang Hou,^{15,16} Andrea A. Baccarelli,¹⁷ Eric A. Whitsetl,^{12,18} and Steve Horvath^{1,19}





Human DNAge Epigenetic Clock Service

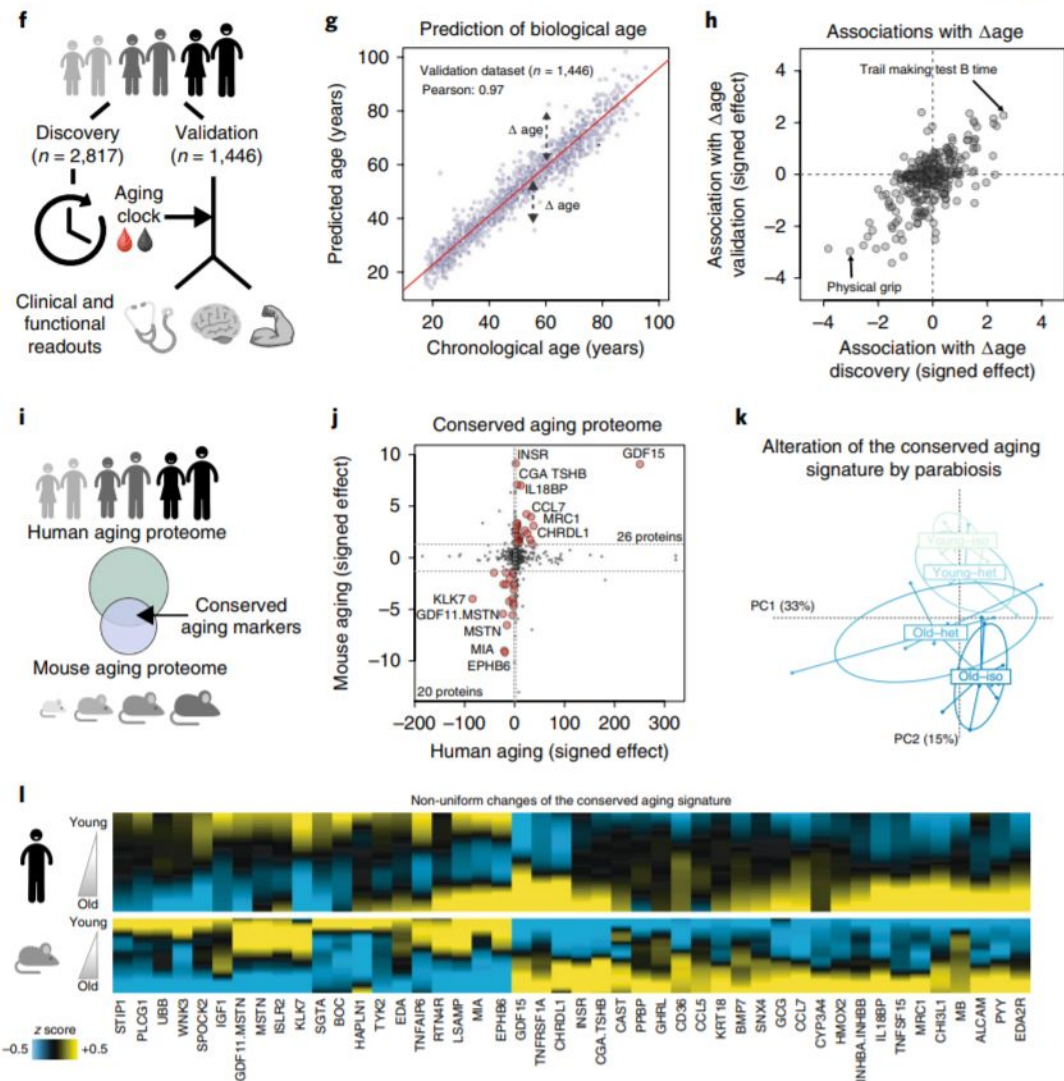
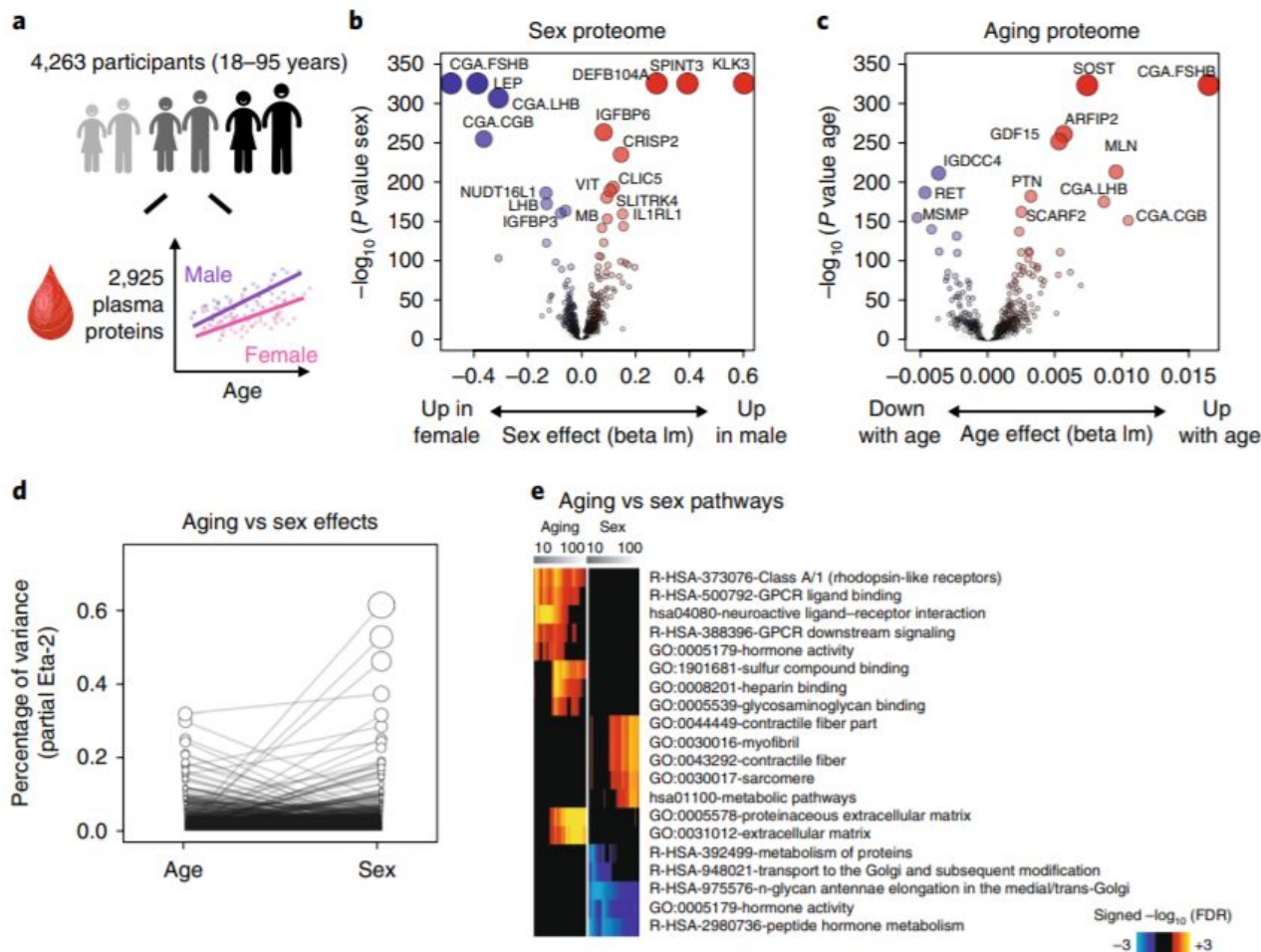


- ✓ Precisely quantify biological age in blood samples and/or urine samples
- ✓ High-throughput workflow
- ✓ Accommodates limited and precious inputs

\$299 (USD) за анализ

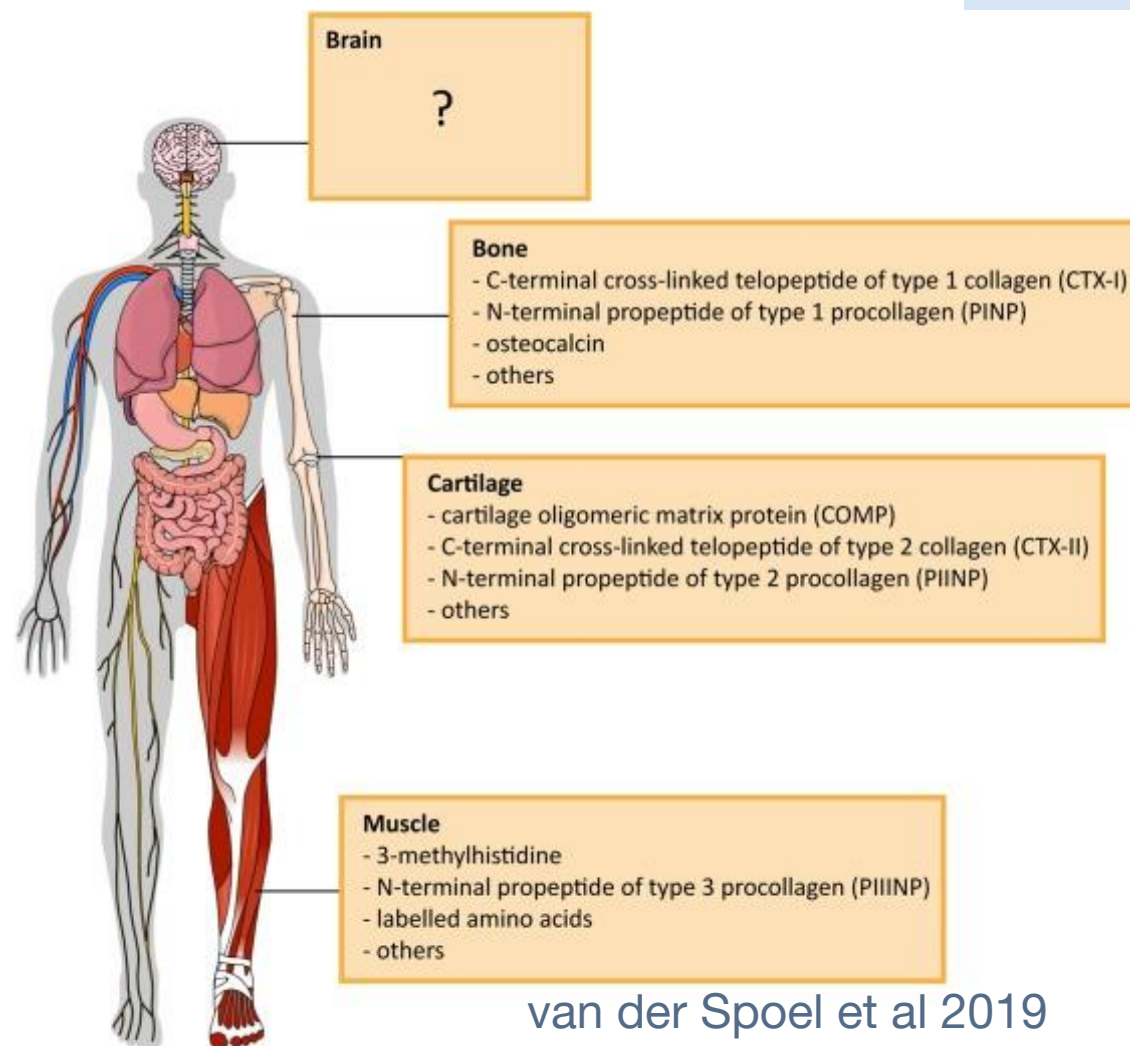
Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan

Benoit Lehallier^{1,2,3*}, David Gate^{1,2,3,4}, Nicholas Schaum⁵, Tibor Nanasi^{1,2,3,6}, Song Eun Lee^{1,2,3,4}, Hanadie Yousef^{1,2,3,4}, Patricia Moran Losada^{1,2,3}, Daniela Berdnik^{1,2,3,4}, Andreas Keller^{1,7}, Joe Verghese^{8,9}, Sanish Sathyan^{8,9}, Claudio Franceschi^{10,11}, Sofiya Milman^{8,12}, Nir Barzilai^{8,12}

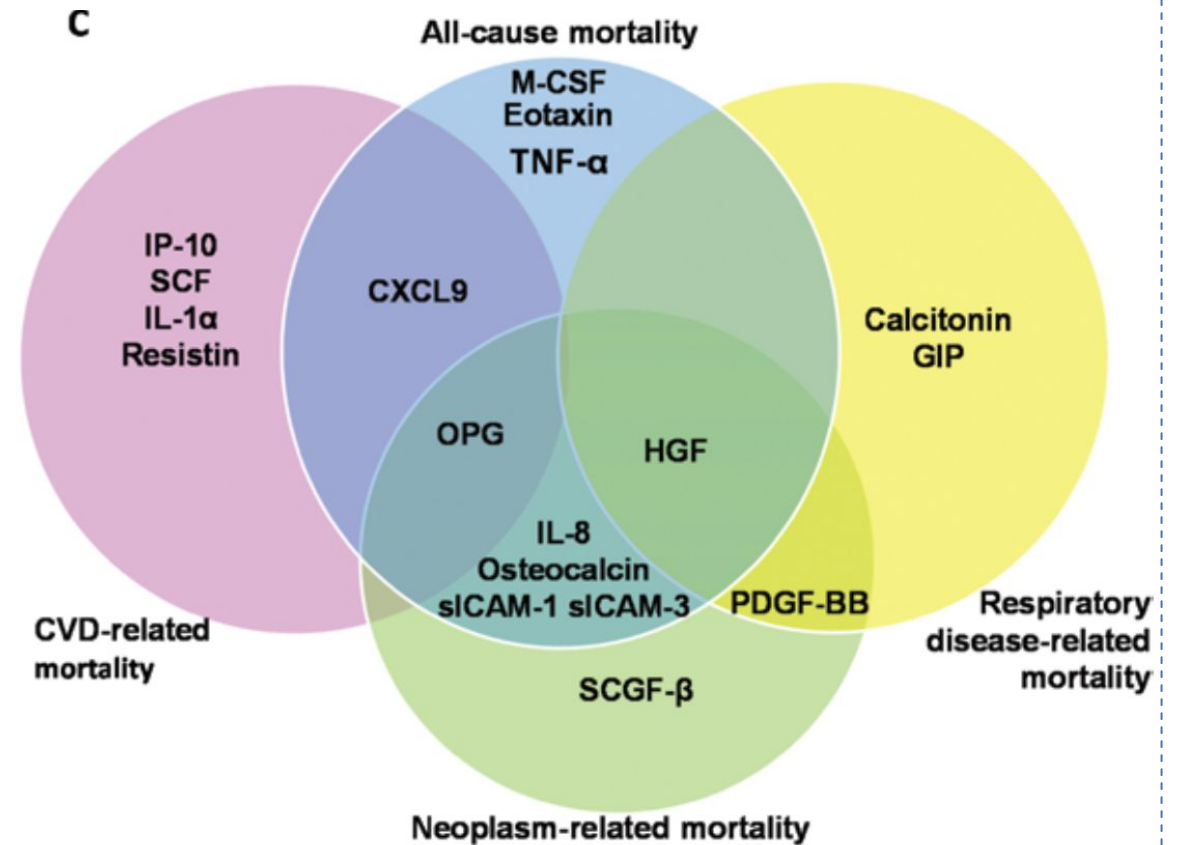


Биологическое старение можно поделить примерно на три этапа. Крупнейшие сдвиги в белках плазмы крови происходят в возрасте 34, 60 и 78 лет

Поддержание функционирования тканей находится на стыке специфических признаков старения и болезней.



- Признаки биомаркеров смертности от всех причин и от конкретных заболеваний определяли по широкому кругу анализов, связанных с шестью основными физиологическими функциями: цитокины, хемокины и факторы роста; регуляторы метаболизма глюкозы и адипокинов; молекулы адгезии; острая фаза ответа; патоген-специфические антитела; и ремоделирование кости.



Возможно ли «лекарство» от старения?

Контролируемая диета, регулярные тренировки и ежедневный режим могут отсрочить смерть и нетрудоспособность до 12 лет,

Преимущественно в лабораторных экспериментах можно замедлить старение с помощью:

прерывистое голодание

фармакологические препараты (геропротекторы),

генная терапия,

клеточная терапия,

нутрицевтики,

гипоксическая тренировка,

терапия фактором роста.

Эффекты продления жизни, выявленные на разных моделях

- Модификация диеты приводит к увеличению продолжительности жизни >50%
- Генные модификации позволили продлить жизнь нематодам до 10 раз, дрозофилам – в 2 раза, мышам – в 1.7 раза (более 1000 различных генов)
- Генная терапия >20% (3 исследования)
- Геропротекторы >30% (>200 веществ)

Потенциальные интервенции в процессы старения

- Восстановление гетерохроматина, подавление ретротранспозиций, устранение анеуплоидии
- Удлинение теломер
- Устранение перекрестных сшивок белков
- Подавление хронического воспаления
- Поддержание кислотности лизосом
- Элиминация сенесцентных клеток
- Восстановление уровней НАД⁺
- Ингибирование mTOR, S6K, TGF- β , AT1
- Контролируемая активация генов «программы долгожительства» *FOXO*, *AMPK*, *NRF2*, *Klotho* и других

'Reprogrammed' stem cells implanted into patient with Parkinson's disease

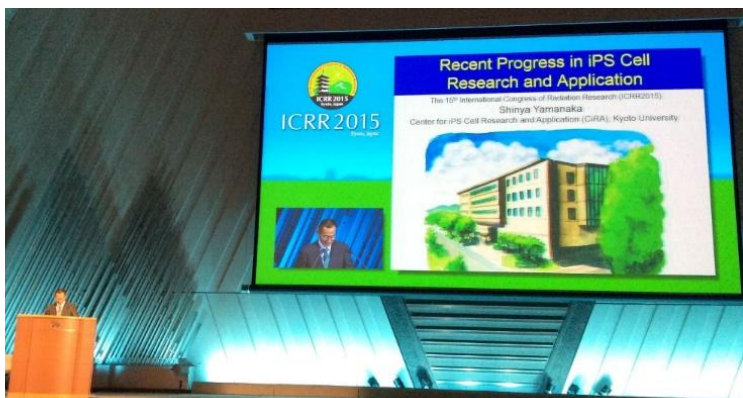
A man in his 50s is the first of seven patients to receive the experimental therapy.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration

M. Mandai, A. Watanabe, Y. Kurimoto, Y. Hirami, C. Morinaga, T. Daimon, M. Fujihara, H. Akimaru, N. Sakai, Y. Shibata, M. Terada, Y. Nomiyi, S. Tanishima, M. Nakamura, H. Kamao, S. Sugita, A. Onishi, T. Ito, K. Fujita, S. Kawamata, M.J. Go, C. Shinohara, K. Hata, M. Sawada, M. Yamamoto, S. Ohta, Y. Ohara, K. Yoshida, J. Kuwahara, Y. Kitano, N. Amano, M. Umekage, F. Kitaoka, A. Tanaka, C. Okada, N. Takasu, S. Ogawa, S. Yamanaka, and M. Takahashi



Клеточная терапия старения

- Под руководством лауреата Нобелевской премии Синьи Яманаки iPS клинически проверен на возрастную макулярную дегенерацию, болезнь Паркинсона, для пополнения пула противоопухолевых Т-клеток у онкологических больных, модифицированные CRISPR и TALEN миоциты созданы для пациентов с дистрофией Дюшенна.

Генная терапия старения

- Известно 2152 гена долголетия животных
- Используя маленькие молекулы, можно регулировать не все гены/генные продукты.
- Генная терапия потенциально регулирует любые гены

Research Article



Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer

Bruno Bernardes de Jesus, Elsa Vera, Kerstin Schneeberger, Agueda M. Tejera, Eduard Ayuso, Fatima Bosch, Maria A. Blasco

Author Affiliations

Bruno Bernardes de Jesus¹, Elsa Vera¹, Kerstin Schneeberger¹, Agueda M. Tejera¹, Eduard Ayuso^{2,3}, Fatima Bosch^{2,3} and Maria A. Blasco (mblasco@cniio.es)^{*,1}

¹Telomeres and Telomerase Group, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Centre (CNIO), Madrid, Spain

²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Center of Animal Biotechnology and Gene Therapy (CBATEG), School of Veterinary Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

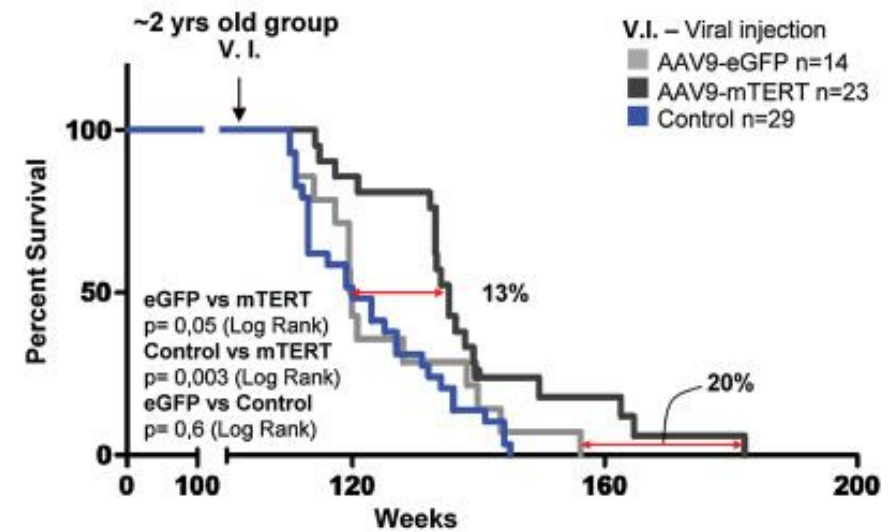
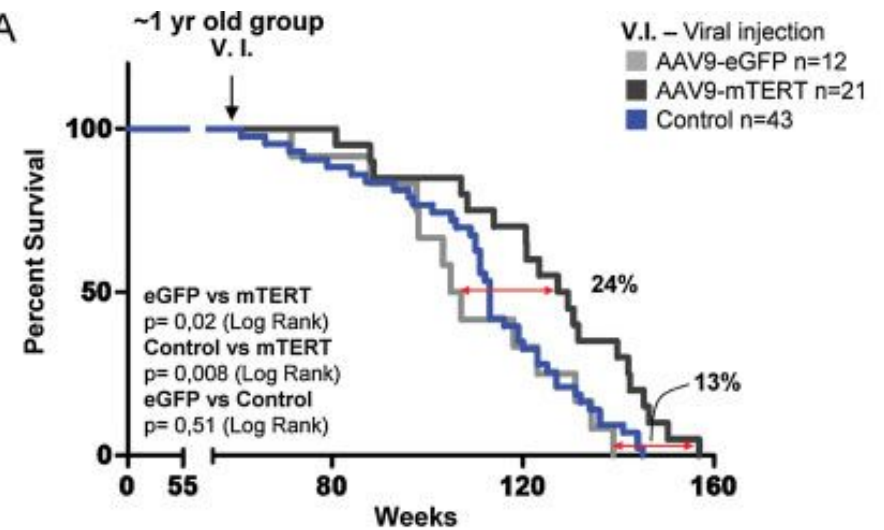
³CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain

*Tel: +34 91 732 8031; Fax: +34 91 732 8028

[View Abstract](#)

DOI 10.1002/emmm.201200245 | Published online 15.05.2012

A



Генная терапия TERT у мышей продлевает жизнь без увеличения риска рака

ARTICLE

Received 10 Jun 2014 | Accepted 14 Nov 2014 | Published 18 Dec 2014

DOI: 10.1038/ncomms6863

Telomerase expression confers cardioprotection in the adult mouse heart after acute myocardial infarction

Christian Bär^{1,*}, Bruno Bernardes de Jesus^{1,*}, Rosa Serrano¹, Águeda Tejera¹, Eduard Ayuso², Verónica Jiménez², Ivan Formentini³, María Bobadilla³, Jacques Mizrahi³, Alba de Martino⁴, Gonzalo Gómez⁵, David Pisano⁵, Francisca Mulero⁶, Kai C. Wollert⁷, Fatima Bosch² & María A. Blasco¹

Tert снижает смертность и восстанавливает сердечную функцию мышей после инфаркта, обращает вспять изменения при пластической анемии в костном мозге и фиброзе легких

From www.bloodjournal.org by guest on November 18, 2018. For personal use only.

Regular Article

GENE THERAPY

Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia, and survival in mice with aplastic anemia

Christian Bär,¹ Juan Manuel Povedano,¹ Rosa Serrano,¹ Carlos Benitez-Buelga,² Miriam Popkes,¹ Ivan Formentini,³ María Bobadilla,⁴ Fatima Bosch,⁵ and María A. Blasco¹

¹Telomeres and Telomerase Group, Molecular Oncology Program and ²Human Genetics Group, Spanish National Cancer Research Centre, Madrid, Spain; ³Roche Pharma Research and Early Development, Neuroscience, Ophthalmology, and Rare Disease, Roche Innovation Center and ⁴Roche Extending the Innovation Network Academia Partnering Program, F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland; and ⁵Centre of Animal Biotechnology and Gene Therapy, Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Veterinary Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain



RESEARCH ARTICLE

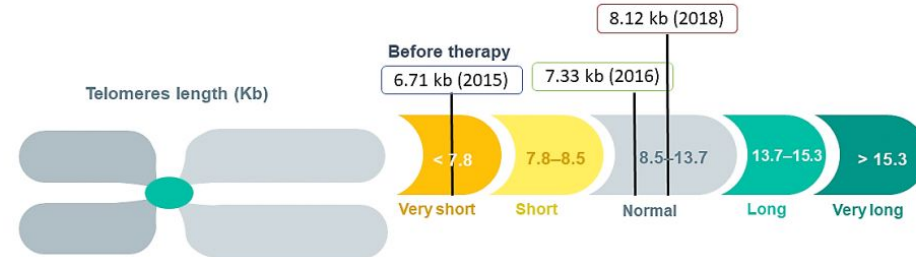


Therapeutic effects of telomerase in mice with pulmonary fibrosis induced by damage to the lungs and short telomeres

Juan Manuel Povedano^{1†}, Paula Martínez^{1†}, Rosa Serrano¹, Águeda Tejera¹, Gonzalo Gómez-López², María Bobadilla^{3,4}, Juana María Flores⁵, Fátima Bosch⁶, María A Blasco^{1*}



Median Telomere Length Before And After Gene Therapy



The infographic above depicts the increase in Liz Parrish's telomere length after taking the telomerase and myostatin gene therapy. Over the last three years since taking the therapy, Liz's median telomere has improved by over 20%, going from 6.71 kb in 2015, to 7.33 kb in 2016, to over 8.12 kb in 2018. According to Spectracell, an average 30-year-old has a telomere length of around 8.12 kb. Based on this result we think that Liz's biological age is closer to a 30-year-old or younger.

All telomere length measurements were conducted by Spectracell. Spectracell measures patient's average telomere length in peripheral whole blood cells. This average is then compared to telomere lengths from a population sample in the same age range as the patient to determine the patient's percentile score.

BioViva™



Они готовы провести экспериментальную антивозрастную теломеразную терапию для пожилых людей в клинике к северу от Боготы, Колумбия.

Редактировать дефекты генома?

- Создать модель идеального генома здорового человека.
- Секвенировать индивидуальный геном и сравнить его с «идеалом».
- Отредактировать гены в соответствии с ним (методы CRISPR / CAS9, TALEN, ZFN).

Геропротекторы

- фармакологические агенты, которые могут уменьшить скорость старения и увеличить продолжительность жизни.

-
- Свободнорадикальная теория старения Денхэма Хармана впервые обратила внимание на геропротекторы, применив антиоксидантные радиопротекторы в качестве геропротекторов (Harman 1956)



Перехватчики свободных радикалов



Систематический прием мембранного антиоксиданта витамина Е не влиял на смертность и даже не увеличивал риск развития злокачественных новообразований.

Abner et al 2011; Klein et al 2011; Diao et al 2016



Другие антиоксидантные добавки, такие как селен и витамин А, также не влияют на смертность

Khan et al 2019

Антиоксиданты



подавляют стресс-ответ клетки (уменьшают активацию NRF2 и синтез эндогенных антиоксидантов)



ингибируют внутриклеточную передачу сигналов, опосредованную полезными типами АФК (супероксидный анион радикал и перекись водорода)



действуют как прооксиданты в больших концентрациях (особенно в присутствии переходных металлов)

Антиоксиданты



подавляют апоптоз поврежденных клеток, в том числе предраковых



физически невозможно для экзогенных антиоксидантов удалить значительное количество наиболее реакционноспособных радикалов (например, гидроксильных радикалов) *in vivo*, и они в разы менее эффективны, чем эндогенные ферментативные антиоксиданты.

Конечные продукты гликирования и липоксидации

Конечные продукты гликирования и липоокисления являются ключевыми молекулярными причинами возрастных дефектов долгоживущих белков (в ядерных порах, внеклеточном матриксе), клеточных мембран и ДНК.

Перспективные подходы:

хелатирование переходных металлов, dPUFA, защита лизина и аргинина соединениями с O-ацетильными группами (например, аспирин, 3-O-ацетил-рамнозид кверцетина, 3-O-ацетилглюкозид кемпферола), трансгликация оснований Шиффа (например, карнозин) , нейтрализация продуктов Амадори (например, пиридоксамин)

Хелатирующие агенты

Примеры хелаторов: ЭДТА, ДТПА, фитиновая кислота, полифенолы растительного происхождения, флавоноиды, пеницилламин, карнозин, таурин и липоевая кислота.

Хелатирование переходных металлов (Ca, Fe, Cu, Zn, тяжелых металлов и радионуклидов)

Предотвратить токсическое воздействие тяжелых металлов, например, свинца или радионуклидов

Подавить реакцию Фентона и образование гидроксильного радикала

Снижают уровень гликированных белков при диабете (Sanchis et al 2018)

Хелатирующие агенты

Эффективно удаляют кальций из кальцинированных тканей (Lei et al 2014)

Продлевают жизнь моделей *C. elegans* и *Drosophila* (Stvolinsky et al 2010; Nagai et al 2012; Klang et al 2014)

Мощные нейро- и вазопротекторы, а также противодействуют саркопении и иммуностарению (Nishio 1990; Xie 2010; El Idrissi 2013; DiNicolantonio 2017; Scicchitano 2018)

При низких концентрациях эти соединения часто неэффективны, тогда как при высоких концентрациях они могут быть токсичными

Аутофагия и индукция протеасомы

Аутофагия и протеасома играют ключевую роль в обмене белков

Аутофагия является основной конечной точкой многих вмешательств долголетия. Многие соединения с продлевающими жизнь эффектами являются индукторами аутофагии, такие как ингибиторы VPS34 PI3-киназы (LY 294002, вортманнин), HDAC (трихостатин А) или TORC1 (рапамицин, эверолимус), активаторы AMPK (метформин, ресвератрол) (Galluzzi et al.) Аль 2017)

Активатор аутофагии спермидин обладает очевидным нейро- и кардиопротекторным действием на моделях старения и у людей (Bhukel, Madeo, Sigris 2017)

Существуют разные способы активации протеасомы малыми молекулами, например, путем ингибирования p38 MAPK (Leestemaker et al 2017)

Митогормезис

представляет собой процесс, при котором низкие нецитотоксические концентрации активных форм кислорода стимулируют митохондриальный гомеостаз и контроль качества митохондрий, такие как митофагия

Самый известный митохорметин - метформин. Метформин подавляет преобразование энергии путем селективного рассопряжения доменов окисления-восстановления и переноса протонов в комплексе I цепи переноса электронов. Он вызывал окисление митохондриальной пары $\text{NADH} / \text{NAD}^+$, не вызывая разрушения митохондрий

Клеточное старение

Клеточное старение является постоянной остановкой клеточного цикла. Стареющие клетки устойчивы к апоптотическим стимулам и вызывают хроническое воспаление благодаря секреторному фенотипу, связанному со старением.

Сенолитики - это соединения, которые предназначены для избирательного удаления таких клеток (Zhu et al 2015)

Сенолитики изучали как лечение идиопатического легочного фиброза и остеоартрита коленного сустава

Супрессоры геномной нестабильности

Накопление повреждений и мутаций в ДНК, а также связанная с этим нестабильность генома являются одной из причин возрастных эпигенетических изменений и клеточного старения.

Антимутагенные соединения

Горметины и индукторы репарации ДНК

Теломеразные активаторы

Супрессоры ретротранспозиций (например, ингибиторы обратной транскриптазы)

Противовоспалительные препараты

Во время старения хроническое, стерильное, слабое воспаление способствует патогенезу большинства возрастных заболеваний. Воспаление влияет на качество жизни даже здоровых пожилых людей, например, подавляя синтез дофамина и мотивацию.

Транскрипционный фактор NF- κ B играет центральную роль в воспалительной реакции

В наших исследованиях ингибитор NF- κ B пирролидин дитиокарбамат увеличивал продолжительность жизни дрозофилы (Moskalev, Shaposhnikov 2011)

На этой же модели мы также обнаружили увеличение продолжительности жизни после применения 10 нестероидных противовоспалительных препаратов в различных концентрациях (Danilov et al 2015)

Эпигенетические препараты



Активаторы деацетилаз сиртуинов



Ингибиторы HDAC гистондеацетилаз

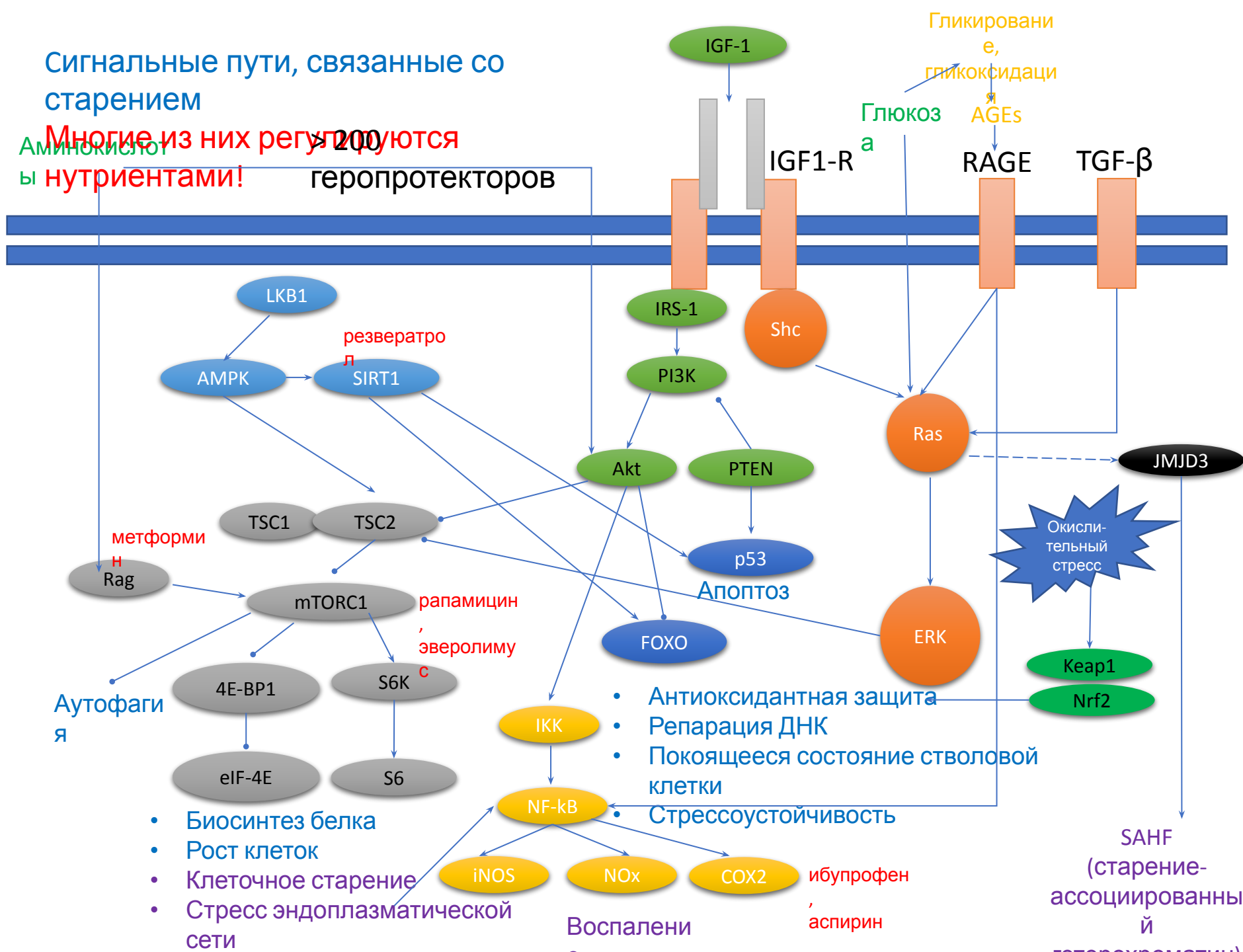


Другие перспективные мишени:

ДНК-метилтрансферазы, гистон-деметилазы, гистон-метилтрансферазы, аргинин-метилтрансферазы, гистонацетилтрансферазы и белки группы Polycomb.

Сигнальные пути, связанные со старением

Многие из них регулируются
 Аминокислотами и нутриентами! герпротекторов



- Биосинтез белка
- Рост клеток
- Клеточное старение
- Стресс эндоплазматической сети

- Антиоксидантная защита
- Репарация ДНК
- Покоящееся состояние стволовой клетки
- Стрессоустойчивость

SAMP (старение-ассоциированные фенотипы)

Ингибиторы связанных со старением сигнальных путей

TORC1/c-Myc

IGF-1/PI3K/AKT

Ras-Erk-ETS

TGF- β /ALK5/
p-Smad 2,3

Сочетание нескольких мишеней

Сочетание рапамицина и вортманнина увеличило продолжительность жизни дрозифилы до 23,4% (Danilov et al 2013)

Препараты, влияющие на пути TGF- β и IGF-1, синергетически продлевают жизнь *C. elegans* до 2 раз (Admasu et al 2018)

Одновременное ингибирование TGF- β и лечение окситоцином усиливают нейрогенез, снижают нейровоспаление, улучшают когнитивные функции, омолаживают печень и мышцы и уменьшают количество p16-экспрессирующих стареющих клеток у старых мышей (Mehdipour et al 2019)

Одногодичное лечение пациентов с помощью рекомбинантного гормона роста человека с дегидроэпиандростероном (DHEA) и с метформинном меняет средний эпигенетический возраст приблизительно на 1,5 года (Fahy et al 2019)

Другие возможные классы геропротекторов

Антагонисты RAGE

Антиамилоидные соединения

Стимуляторы обмена внеклеточного матрикса

PPAR γ /PGC-1 α активаторы

NAD⁺ прекурсоры

Пребиотики, метабиотики и энтеросорбенты

Антифиброзные агенты

Нейротрофические факторы

Средства против саркопении

Факторы, предотвращающие нарушение кишечной, эндотелиальной, гематоэнцефалической, почечной, кожной барьерной функции

Проблемы в применении геропротекторов



Большинство изученных на моделях геропротекторов увеличивают продолжительность жизни незначительно или только у одного пола.



Старение не распознается как заболевание, и нет никаких клинических испытаний геропротекторных свойств.

Перспективы



Есть некоторые продолжающиеся клинические испытания потенциальных геропротекторов, которые смогли продлить жизнь модельных организмов и в отношении возрастных заболеваний. Например, dPUFA, метформин, эверолимус, уrolитин А, сенолитики.

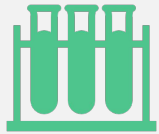


Однако отсутствие общепринятого набора биомаркеров старения человека затрудняет клинические исследования потенциальных геропротекторов.

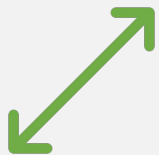
Заключение



Поскольку целью геропротектора является увеличение здорового периода жизни, в идеале лечение следует начинать до того, как появятся какие-либо хронические заболевания, и отсрочить начало первого хронического заболевания, связанного с возрастом.



В настоящее время мы можем говорить о геросупрессорах, так как мы знаем, как предотвратить или замедлить некоторые проявления старения, но не знаем, как обратить его вспять.



Несмотря на то, что некоторые потенциальные геропротекторы уже в стадии клинического исследования в отношении мультиморбидности, нам нужно искать более сильные геропротекторы и их синергетические комбинации.

1 Сбалансированное

Выполняя свои нормы по калориям, белку, жиру, углеводам, витаминам и микроэлементам, важно не забывать и о незаменимых жирных кислотах и аминокислотах. Стоит ориентироваться на официальные «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. Методические рекомендации», они есть в Интернете. В идеале надо регулярно сдавать анализы на важнейшие нутриенты, чтобы предотвратить их нехватку.

2 Пребиотическое и метабиотическое

Человек живёт в сообществе множества живых микроорганизмов (грибков, простейших, бактерий, вирусов и т. д.). В норме их состав в течение жизни меняется мало, и наш иммунитет к ним привыкает. Поэтому чужие бактерии, даже полезные, могут приводить к воспалению и иногда к болезням. Так что вместо живых пробиотиков лучше потреблять пребиотики и метабиотики. Пребиотики (в основном это пищевые волокна) помогают нашим полезным бактериям размножаться. А метабиотики – это продукты жизнедеятельности полезных бактерий, которые полезны другим нашим микроорганизмам (они живут сообществом, как бы помогая друг другу). Метабиотиков много в молочнокислых продуктах, квашениях, вине, пиве, тофу, мисо – во всём, что подвергалось ферментации.

3 Антимутатогенное

Под действием излучений, солнечного света, химических и других мутагенов повреждается ДНК, в которой записана вся генетическая информация. Она необходима для жизни наших клеток. Из-за накопления мутаций мы стареем и болеем, в том числе и раком. Во многих продуктах есть антимутатогены.

4 Горметическое

Несильный стресс, не вызывающий значительных повреждений, может активировать нашу защиту. Этот эффект называется гормезис, а вещества и факторы, его вызывающие, – горметины. Поэтому умеренные стрессы, если они бывают нечасто, полезны. Они как бы закаливают наши клетки. В больших дозах горметины оказывают повреждающее действие, в малых – полезны. Горметины активируют гены, участвующие в разрушении токсинов, стимулируют аутофагию («самопоедание» клеткой ненужных и вредных компонентов), починку ДНК или даже гибель опухолевых клеток.

5 Противовоспалительное

В процессе старения в нашем организме происходит вялотекущее хроническое воспаление. Сильный противовоспалительный эффект, даже при умеренном потреблении, оказывают зелень, ягоды и приправы (перец, горчица, имбирь, куркума). Но способность усиливать или ослаблять воспаление есть и у других продуктов.

АНТИМУТАГЕНЫ В ПРОДУКТАХ

Цистеин:

- красный перец, лук, чеснок, брюссельская капуста, брокколи, птица, яйца, молочные продукты.

Галловая кислота:

- каштаны, гвоздика, цикорий, грейпфрут, морозка, чай (особенно чёрный), орегано, вино, пиво, яблоки, гранаты.

Липоевая кислота:

- шпинат, брокколи, томаты, горох.

Полифенолы:

- бобовые, томаты, различные ягоды, красное вино, какао, шоколад, чай, карри.

Органические формы селена:

- бразильский орех, кешью, рыба, индейка, курица, бурый рис, бобовые, грибы, овсянка, шпинат.

ПРОДУКТЫ С ГОРМЕТИНАМИ

- Кверцетин:** яблоки, лук, каперсы, клюква, слива, голубика, смородина, вишня.

Сульфорафан: брокколи.

Куркумин: карри.

Ресвератрол: красное вино, арахис.

Карнозин: индейка, курица.

N-ацетилглюкозамин:

- грибы, хрящи, креветки.

7 Низкогликемическое

Все знают: сахар вреден. Но мало кто догадывается, что он ускоряет старение мозга, является топливом для злокачественных клеток, повреждает белки соединительных тканей и тем самым старит кожу, сосуды, лёгкие, печень, почки, вызывает катаракту. Поэтому важно избегать потребления сахаров в готовых продуктах (газированной, соки, выпечка, десерты и т. п.) и сократить употребление крахмалистых или рафинированных продуктов (сладости, хлеб, картофель, макароны, белый рис, хлопья из злаков).

✓ Противовоспалительные продукты:

фрукты, овощи, чай, кофе, цельнозерновые хлеб и завтраки, нежирный сыр, шоколад, сухофрукты, оливковое масло, бобовые, орехи, льняное семя, красное вино и пиво.

✗ Продукты, способствующие воспалению:

мясо и продукты из него, жареная пища, газировка, белый хлеб, выпечка и всё из рафинированной муки, маргарин, сало, чипсы.

6 Содержащее биологически активные вещества

Мы уже знаем десятки генов, уменьшение активности которых в эксперименте на животных замедляет старение. Эти гены есть и у человека. В ряде продуктов присутствуют вещества, которые способны притормаживать такие гены и, похоже, могут повлиять на процесс старения людей.

ТОРМОЗИТ АКТИВНОСТЬ ГЕНОВ СТАРЕНИЯ

Апигенин: апельсины, яблоки,

- вишня, виноград, лук, петрушка, брокколи, сладкий зелёный перец, сельдерей, ячмень, томаты, чай, вино.

Физетин: клубника, яблоки, хурма, лук.

Индолы: брокколи и другие капусты.

Токотриенол: бурый рис, красное пальмовое масло.

Кофеин: кофе, чай.

Эпигаллокатехин галлат: зелёный чай.

Капсаицин: перец чили.

Проантоцианидины: виноградные косточки, черника, ежевика, яблоки, персики, груши, нектарины, киви, манго, финики, бананы, сорго, ячмень, грецкие орехи, кешью.

Гинсенозид: женьшень.

Астаксантин: лосось, креветки.

L-теанин и теафлавины: чай.

Изотиоцианаты: горчица.

Глицирризиновая кислота: солодка.

Альфа-липовая кислота: шпинат.

Рутин: чай, ягоды.

Гидрокситирозол: оливковое масло.



Инфографика Марии КЛЕМЕНТЬЕВОЙ
Фото alamy/TACC

Комплекс вмешательств

Коктейль из нескольких
фармпрепаратов и
биодобавок

Генная
терапия

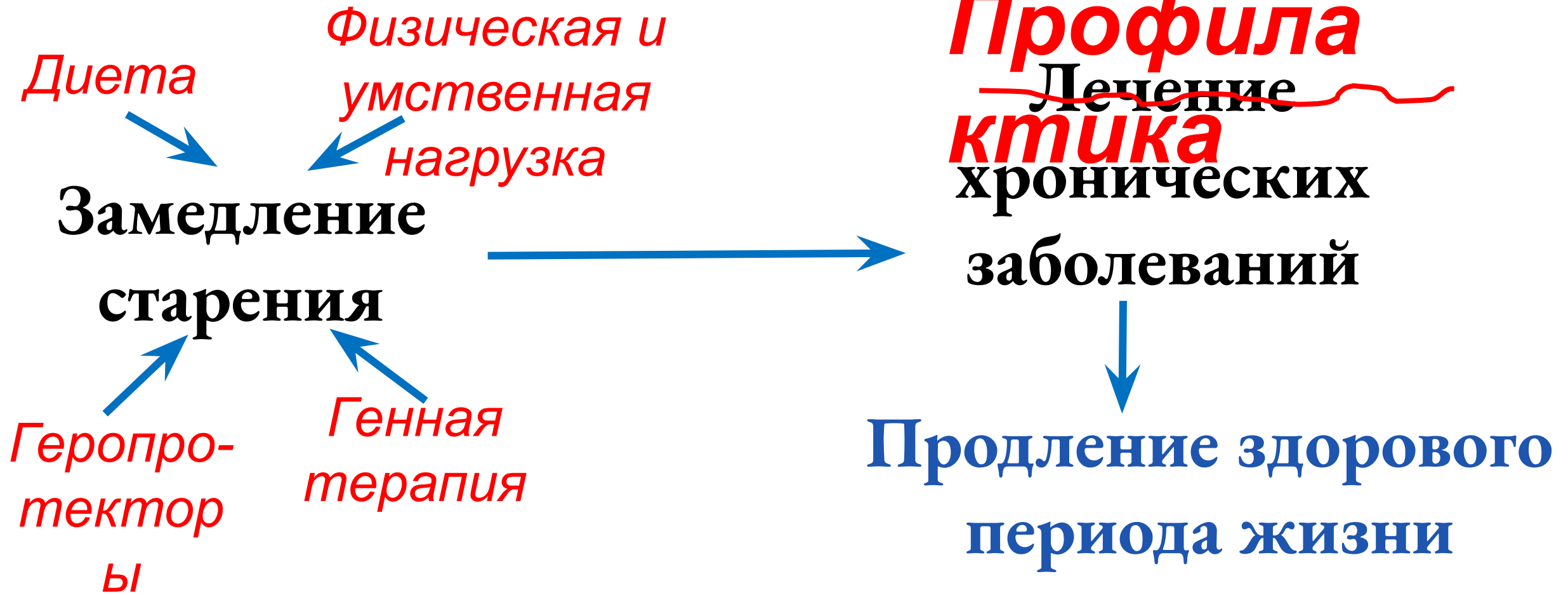
**Радикальное
продление
здорового
периода
ЖИЗНИ**

Энтеросорбент
ы

Синтетическая
диета

Режим питания и физической
активности

Медицина будущего



Healthy Ageing and Longevity 10
Series Editor: Suresh I. S. Rattan

Alexey Moskalev *Editor*

Biomarkers of Human Aging

 Springer

Epigenetics of Aging and Longevity

Translational Epigenetics Series, Volume 4

Edited by
Alexey Moskalev
Alexander Vaiserman



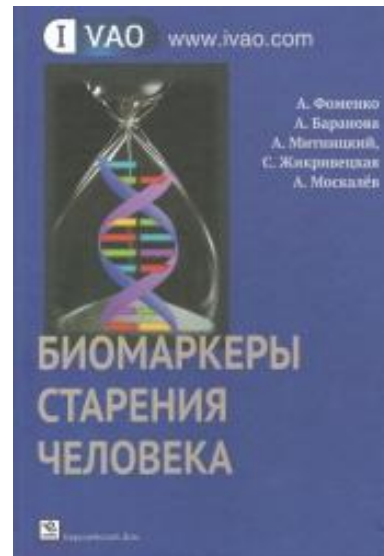
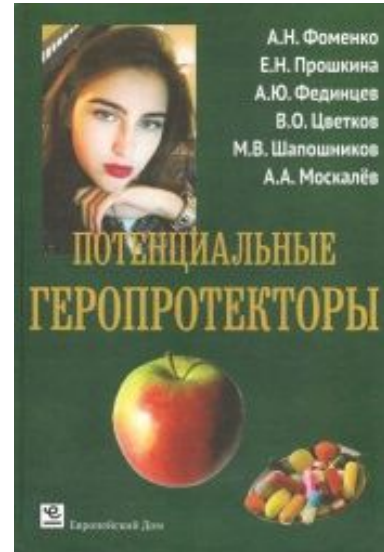
АЛЕКСЕЙ МОСКАЛЁВ
доктор биологических наук,
генетик, биогеронтолог

120 ЛЕТ ЖИЗНИ — ТОЛЬКО НАЧАЛО КАК ПОБЕДИТЬ СТАРЕНИЕ?



АЛЕКСЕЙ МОСКАЛЁВ
доктор биологических наук,
генетик, биогеронтолог

СЕКРЕТЫ ВЕЧНОЙ МОЛОДОСТИ



АЛЕКСЕЙ МОСКАЛЁВ
доктор биологических наук, генетик, биогеронтолог

КАК ПОБЕДИТЬ СВОЙ ВОЗРАСТ?

8 УНИКАЛЬНЫХ СПОСОБОВ,
КОТОРЫЕ ПОМОГУТ ДОСТИЧЬ
ДОЛГОЛЕТИЯ

Узнать и измерить свой биологический возраст

Определить и замедлить скорость старения

Снизить вероятность болезней в пожилом возрасте

второе издание



АЛЕКСЕЙ МОСКАЛЁВ
доктор биологических наук, генетик, биогеронтолог

КИШЕЧНИК ДОЛГОЖИТЕЛЯ

7 ПРИНЦИПОВ ДИЕТЫ,
ЗАМЕДЛЯЮЩЕЙ СТАРЕНИЕ

Как решить проблемы своего пищеварения?

Профилактика возраст-зависимых заболеваний

Что есть, чтобы дольше жить и реже болеть?





20-22 April 2020
Ekaterinburg, Russia

**International conference
"Longevity interventions 2020"**

Ekaterinburg, hotel Hyatt Regency 5*

Registration

Enter

<https://longintervention2020.org>



Collaborations

*Engelhardt Institute of Molecular Biology,
Russian Academy of Sciences, Moscow*

Anna Kudryavtseva
Zulfia Guvatova
George Krasnov
Anastasia Snezhkina

Insilico Medicine, Hong Kong, China

Alex Zhavoronkov
Alex Aliper
Poly Mamoshina

*Burnasyan Federal Medical Biophysical
Center, Federal Medical
Biological Agency, Moscow*
Andreian Osipov

Thanks my lab!

Mikhail Shaposhnikov
Ekaterina Proshkina
Lyubov Koval
Elena Yushkova
Tatyana Babak
Evgenia Shchegoleva
Nadezhda Zemskaya
Ilya Solovyyov

Anton Danilov
Daria Peregodova
Olga Shostal

Alexander Fedintsev