

**М.Ж. Жумагул, А.К. Кыдырбаева, Г.Т. Танеева, Г.Т. Какишева, И.К. Нурпеисова**  
Казахский Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова,  
кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики

### **ВЛИЯНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА УКОРОЧЕНИЕ ТЕЛОМЕР**

*На сегодняшний день очевидно, что короткие теломеры являются отражением низкого уровня способности систем клетки к восстановлению поврежденных ДНК, в том числе теломер, что соответствует повышенному риску развития рака и болезней сердечно-сосудистой системы. До сих пор основным маркером старения была длина концевых участков хромосом - теломер. Как считают ученые, это является одной из причин старения организма.*

**Ключевые слова:** теломер, теломераза, эпигенетика, стресс, метилирование, витамины, фермент, инфекция, фолиевая кислота, рак, старения, хромосома, активность гена, ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), фрагмент, ожирения.

Типы старения человеческого организма многообразны. Одним из таких типов старения на молекулярном уровне является укорочение теломер. Теломеры - это комплексы белков с РНК, защищающие концевые участки хромосом. При каждом цикле деления клетки происходит укорачивание теломер, что приводит к «репликативному старению» клетки. Поскольку теломеры укорачиваются при старении в различных органах и тканях, то их длина может выступать в качестве биомаркера старения. Теломеры представляют собой концевые участки хромосом, которые, как считается, выполняют защитную функцию в хромосомах. Начиная с младенчества их размеры постепенно сокращаются: в среднем до двух раз к зрелому возрасту и до четырех — к пожилому. Как считают ученые, это является одной из причин старения организма [9,10].

В образовании теломер участвует фермент теломераза. До недавнего времени считалось, что теломераза перестает работать в клетках тела взрослого человека, сохраняя свою активность в половых и стволовых клетках, а также в клетках большинства опухолей. Однако ученые установили, что длина теломер была прямо связана с физической активностью после поправок на возраст, пол, вес, курение, социоэкономический статус и физическую активность на работе. Теломеры у наиболее активных были на 200 пар нуклеотидов длиннее, чем у наименее активных. Таким образом, сидячий образ жизни в совокупности с курением, избыточным весом и социоэкономическим статусом влияет на длину теломер и продолжительность жизни. Кроме того, ученые исследовали 1122 женщин европеоидной расы в возрасте 18-76 лет и выяснили, что длина теломер стабильно уменьшалась с возрастом с частотой 27 пар нуклеотидов в год. Теломеры женщин, страдающих ожирением, были на 240 пар нуклеотидов короче, чем у стройных [6].

У людей, находящихся под воздействием длительного стресса, теломеры укорачиваются гораздо быстрее, чем у их ровесников, находящихся в обычной ситуации. Длина теломер у женщин, испытывающих длительный хронический стресс, эквивалентна их длине у тех, кто на 10 лет старше, но ведет нормальную жизнь.

Следовательно, для предотвращения старения клеток важно поддерживать организм в тонусе с помощью физических упражнений, учиться справляться со стрессом и вести здоровый образ жизни [7].

Другим фактором, вызывающим укорочение теломер как, показали исследования, является — инфекция. В лаборатории Петтери Илмонена ученые экспериментально проверяли, является *Salmonella enterica* причиной укорочения теломер у одомашненных диких мышей. Мышей несколько раз заражали пятью различными штаммами *S. Enterica* в течение нескольких месяцев. В контрольной группе были родственные им мыши. Длину теломер определяли в белых кровяных тельцах (БКТ) после заражений с помощью ПЦР в режиме реального времени. Результаты показали, что многократное заражение *Salmonella* вызывает укорочение теломер в БКТ, особенно у особей мужского пола по сравнению с самками. Также было установлено, что более быстрое укорочение теломер повышало риск смертности, однако эти результаты были статистически не значимы. Таким образом, результаты исследований показали, что инфекция провоцирует укорочение теломер, и подтвердили предположение о том, что длина теломер может быть использована как биомаркер для оценки контакта организма с инфекцией и способности справиться с ней [8].

В данный момент проводятся исследования длины и активности теломер у людей с различными заболеваниями, которые являются основными причинами смерти.

Активность генов проявляет определенную гибкость, и питание является превосходным механизмом компенсации генетических недостатков. Многие генетические системы закладываются в течение первых недель внутриутробного развития и формируются в раннем возрасте. После этого они подвергаются влиянию широкого спектра факторов, в т. ч. пищевых. Это влияние можно назвать «эпигенетическими настройками», определяющими то, как гены проявляют заложенные в них функции. Длина теломер также регулируется эпигенетически. Это означает, что на нее оказывает влияние рацион питания. Плохо питающиеся матери передают детям неполноценные теломеры, что в будущем повышает риск развития заболеваний сердца (для клеток пораженных атеросклерозом артерий характерно большое количество коротких теломер). Напротив, полноценное питание матери способствует формированию у детей теломер оптимальной длины и качества [1,3].

Для полноценного функционирования теломер необходимо их адекватное метилирование. (Метилирование – это химический процесс, заключающийся в присоединении к нуклеиновому основанию ДНК метильной группы (-CH<sub>3</sub>.) Основным донором метильных групп в клетках человека является кофермент S-аденозилметионин, для синтеза которого организм использует метионин, метилсульфонилметан, холин и бетаин. Для нормального протекания процесса синтеза этого кофермента необходимо присутствие витамина B12, фолиевой кислоты и витамина B6. Фолиевая кислота и витамин B12 одновременно вовлечены во многие механизмы, обеспечивающие стабильность теломер [7,8].

Наиболее важными пищевыми добавками для поддержания теломер являются качественные витаминные комплексы, принимаемые на фоне рациона, содержащего адекватное количество белков, в особенности серосодержащих. В такой рацион должны входить молочные продукты, яйца, мясо, курица, бобовые, орехи и зерновые. Яйца являются наиболее богатым источником холина.

Минералы и антиоксиданты способствуют сохранению стабильности генома и теломер. Питание является превосходным механизмом замедления износа организма. Многие питательные вещества защищают хромосомы, в том числе теломеразную ДНК, и повышают эффективность работы механизмов восстановления ее повреждений. Недостаток антиоксидантов ведет к увеличению количества повреждений под действием свободных радикалов и повышению риска деградации теломер. Например, теломеры пациентов с болезнью Паркинсона короче, чем теломеры здоровых людей такого же возраста. При этом степень деградации теломер непосредственно зависит от выраженности свободно-радикальных повреждений, ассоциированных с заболеванием. Также показано, что женщины, употребляющие с пищей мало антиоксидантов, имеют короткие теломеры и входят в группу повышенного риска развития рака молочной железы [5,8].

Для функционирования многих ферментов, вовлеченных в копирование и восстановление повреждений ДНК, необходим магний. Одно из исследований на животных показало, что недостаток магния ассоциирован с увеличением выраженности свободно-радикальных повреждений и укорочением теломер. Эксперименты на клетках человека продемонстрировали, что отсутствие

магния приводит к стремительной деградации теломер и подавляет деление клеток. В день, в зависимости от интенсивности нагрузки и уровня стресса, организм человека должен получать 400-800 мг магния.

Цинк играет важную роль в функционировании и восстановлении ДНК. Недостаток цинка приводит к появлению большого количества разрывов цепочек ДНК. У пожилых людей недостаток цинка ассоциирован с короткими теломерами. Минимальное количество цинка, которое человек должен получать в день, составляет 15 мг, а оптимальные дозировки составляют около 50 мг в день для женщин и 75 мг – для мужчин. Получены данные, согласно которым новый цинкосодеждающий антиоксидант карнозин уменьшает скорость укорочения теломер в фибробластах кожи, одновременно замедляя их старение. Карнозин также является важным антиоксидантом для мозга, что делает его хорошим помощником в борьбе со стрессом. Многие антиоксиданты способствуют защите и восстановлению ДНК. Например, установлено, что витамин С замедляет укорочение теломер в клетках сосудистого эндотелия человека [4].

Впечатляет тот факт, что одна из форм витамина Е, известная как токотриенол, способна восстанавливать длину коротких теломер в фибробластах человека. Также есть данные о способности витамина С стимулировать активность удлиняющего теломеры фермента теломеразы. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что употребление определенных продуктов питания способствует восстановлению длины теломер, что потенциально является ключом к обращению процесса старения вспять. Воспаление и инфекции способствуют деградации теломер. Сильные стрессы и инфекции являются двумя примерами причин такого износа, ведущего к укорочению теломер. Оба воздействия имеют выраженный воспалительный компонент, стимулирующий продукцию свободных радикалов и вызывающий повреждение клеток, в том числе теломер. В условиях сильного воспалительного стресса гибель клеток стимулирует их активное деление, что, в свою очередь, ускоряет деградацию теломер. Кроме того, формирующиеся при воспалительных реакциях свободные радикалы также повреждают теломеры. Таким образом, мы должны прикладывать максимальные усилия к подавлению как острых, так и хронических воспалительных процессов и предотвращению инфекционных заболеваний.

Однако полное исключение из жизни стрессов и воспалительных реакций является невыполнимой задачей. Поэтому хорошей идеей при травмах и инфекционных заболеваниях является добавление в рацион витамина D и докозагексаеновой кислоты (омега-3 жирной кислоты), способных оказать поддержку теломерам в условиях воспаления [5]. Витамин D модулирует количество тепла, генерируемого иммунной системой в ответ на воспаление. При дефиците витамина D существует опасность перегрева организма, синтеза огромного количества свободных радикалов и повреждения теломер. Способность переносить стресс, в том числе инфекционные заболевания, во многом зависит от уровня витамина D в организме. В исследовании с участием 2 100 близнецов женского пола в возрасте 19-79 лет ученые продемонстрировали, что наиболее высокие уровни витамина D ассоциированы с наиболее длинными теломерами, и наоборот. Разница в длине теломер при наиболее высоких и наиболее низких уровнях витамина D соответствовала примерно 5 годам жизни. Еще одно исследование показало, что употребление взрослыми с избыточной массой тела 2 000 МЕ витамина D в день стимулирует активность теломеразы и способствует восстановлению длины теломер, несмотря на метаболический стресс.

Подавление воспалительных процессов естественным образом путем коррекции рациона питания является ключом к сохранению теломер [4].

Еще одним многообещающим природным соединением является ресвератрол. Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что ограничение калорийности рациона при сохранении его питательной ценности сохраняет теломеры и увеличивает продолжительность жизни за счет активации гена sirtuin 1 (sirt1) и повышению синтеза белка сиртуина-1. Функция этого белка заключается в «настройке» систем организма на работу в «режиме экономии», что очень важно для выживания вида в условиях недостатка питательных веществ. Ресвератрол напрямую активирует ген sirt1, что положительно сказывается на состоянии теломер, в особенности в отсутствие перекармливания.

На сегодняшний день очевидно, что короткие теломеры являются отражением низкого уровня способности систем клетки к восстановлению повреждений ДНК, в том числе теломер, что соответствует повышенному риску развития рака и болезней сердечно-сосудистой системы. До сих пор основным маркером старения была длина концевых участков хромосом - теломер. Теломерные участки хромосом, характеризующиеся отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами, выполняют защитную функцию. Теперь же новым маркером биологического старения организма может стать белок p16INK4a. Известно, что p16INK4a помогает подавлять развитие рака. Данный белок присутствует в Т-клетках иммунной системы, которые играют ключевую роль в борьбе организма с заболеваниями и в восстановлении поврежденных тканей. Количество p16INK4a в крови говорит не только о том, как быстро идет клеточное старение. Ученые также обнаружили связь концентрации белка с образом жизни и вредными привычками человека, такими как табакокурение и гиподинамия, которые ускоряют процесс старения [1,2,3].

Чтобы определить, насколько точны результаты анализа, специалисты изучили образцы крови 170 человек. Испытуемых также попросили заполнить анкету с вопросами о состоянии их здоровья и образе жизни. Как выяснилось, уровень белка p16INK4a не связан с ожирением, хотя снижение калорийности потребляемой пищи может замедлить процесс старения. [1,2]. Куда большее влияние на молекулярное старение оказывает физическая инертность, то есть нехватка физических упражнений.

Таким образом, анализ литературы по изучению теломер позволяет сделать выводы о том, что для продолжительности жизни необходимо: правильно питаться и вести здоровый образ жизни; избегать стрессовых ситуаций, инфекций, ожирения; в рационе питания необходимо определенное количество витаминов В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, В<sub>6</sub>, Е, Д и минеральных элементов магния и цинка. Все эти факторы влияют на длину теломер и продолжительность жизни клеток.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Power ML, Schulkin J. The Evolution of Obesity. - Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2009. – 124 p.
- 2 Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants // The Lancet. – 2011. - №377(9765). – P. 557–567.
- 3 King DE, Matheson E, Chirina S, Shankar A, Broman-Fulks J. The status of baby boomers' health in the United States: the healthiest generation? // Journal of the American Medical Association. – 2013. - №173(5). – P. 385–386.
- 4 Oschman JL. //Chronic disease: are we missing something? // Journal of Alternative and Complementary Medicine. – 2011. - №17(4). – P. 283–285.
- 5 Genus SJ. What's out there making us sick? // Journal of Environmental and Public Health. – 2012. - №10. – P. 88-94.
- 6 Have MT, van der Heide A, Mackenbach JP, de Beaufort ID. An ethical framework for the prevention of overweight and obesity: a tool for thinking through a programme's ethical aspects // European Journal of Public Health. – 2013. - №23(2). – P. 299–305.
- 7 Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature // Obes Rev. – 2008. - №9(5). – P. 474–488.
- 8 Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract // J Gastroenterol Hepatol. – 2005. - №20. – P. 332–339.

**М.Ж. Жумагул, А.К. Кыдырбаева, Г.Т. Танеева, Г.Т. Какишева, И.К. Нурпеисова**  
*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті*  
*Молекулалық биология және медициналық генетика кафедрасы, Алматы қаласы*

#### **ЭПИГЕНЕТИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ ТЕЛОМЕРДІҢ ҚЫСҚАРУЫНА ӘСЕРІ**

**Түйін:** Бүгінгі күнге дейін қысқа теломерлер - бұл жасушалық жүйелердің қатерлі ісік пен жүрек-қан тамырлары ауруларының жоғары тәуекеліне сәйкес келетін теломерді қоса алғанда, ДНҚ-ның зақымдануын қалпына келтіру мүмкіндігінің төмен деңгейінің көрінісі. Осы уақытқа дейін қартаюудың басты көрсеткіші хромосомалардың соңғы бөліктерінің ұзындығы - теломер. Ғалымдардың пікірінше, бұл ағзаның қартаюуының себептерінің бірі.

**Түйінді сөздер:** теломер, теломераза, эпигенетика, стресс, метилдену, витаминдер, фермент, инфекция, фоли қышқылы, ісік, қартаю, хромосома, ген активтілігі, ДНҚ (дезоксирибонуклеин қышқылы), фрагмент, семіздік.

**M.Z. Zhumagul, A.K. Kydyrbaeva, G.T. Taneyeva, G.T. Kakisheva, I.K. Nurpissova**  
*Asfendiyarov Kazakh Medical University,*  
*Department of Molecular Biology and Medical Genetics*

#### **INFLUENCE OF EPIGENETIC FACTORS ON THE SHORT-TERMINATION**

**Resume:** To date, it is clear that short telomeres are a reflection of the low level of the ability of the cell systems to repair DNA damage, including telomeres, which corresponds to an increased risk of cancer and cardiovascular disease. Until now, the main marker of aging was the length of the end sections of the chromosomes - telomeres. According to scientists, this is one of the reasons for the aging of the body.

**Keywords:** telomeres, telomerase, epigenetics, stress, methylation, vitamins, enzyme, infection, folic acid, cancer, aging, chromosome, gene activity, DNA (deoxyribonucleic acid), fragment, obesity.