



В.Г. Передерий

С.М. Ткач

В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1, С.М. Ткач, д.м.н., профессор, С.В. Клименко, д.м.н., К.С. Пучков, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Клиническое значение определения длины теломер для оценки состояния здоровья, риска возникновения и прогноза исхода заболеваний, оценки продолжительности жизни

Как известно, клиническая оценка процесса старения и возрастных заболеваний связана с определенными сложностями. Особенно это касается точного прогноза, оценки смертности или ожидаемой продолжительности жизни, а также выбора оптимального терапевтического вмешательства при том или ином заболевании. В связи с этим в последнее время большое внимание исследователей уделяется поиску различных информативных биомаркеров старения и оценки риска возникновения и прогнозирования исхода заболеваний.

Наиболее часто используемым в этом отношении биомаркером является хронологический возраст пациента. Это легкодоступный неинвазивный количественный и в целом надежный и валидированный подход, при котором старение человека оценивается количеством лет с момента его рождения. Однако хронологический возраст чаще всего не отражает реальную клиническую ситуацию, поскольку скорость старения варьирует как между различными пациентами, так и между различными органами и системами одного и того же пациента. Несоответствие между хронологическим и клиническим возрастом может быть связано с генетическими факторами, перенесенными инфекционными и другими заболеваниями, особенностями питания, воздействием факторов окружающей среды, а также множеством других индивидуальных факторов. В результате на разных этапах старения находятся не только отдельные пациенты, но и различные ткани и органы одного и того же пациента. Так, у одного пациента может не быть сердечно-сосудистой патологии, но возможен выраженный остеоартрит, другой пациент может иметь молодую кожу, однако страдать от ранних проявлений деменции вследствие болезни Альцгеймера, то есть клиническое состояние различных пациентов одного биологического возраста, так же как и состояние их систем жизнедеятельности, чаще всего существенно отличается. К сожалению, несмотря на доступность, хронологический возраст является неточным биомаркером, в связи с чем постоянно продолжается поиск новых, более точных, надежных, клинически применимых и специфичных биомаркеров для оценки общего состояния пациентов, риска заболеваний, прогнозирования их исходов, а также выбора эффективных мер воздействия.

Требования к идеальному биомаркеру

Хотя предложено и используется достаточно большое количество различных биомаркеров, многие из них не отвечают существующим клиническим требованиям. Считается, что хороший биомаркер должен соответствовать ряду практических характеристик. Во-первых, он должен быть надежным и достаточно точно коррелировать с основным болезненным процессом. Например, уровень холестерина, как правило, коррелирует с развитием атеросклероза и риском смерти вследствие этого заболевания. Однако есть пациенты с низким уровнем холестерина и высоким риском смерти от ишемической болезни сердца (например, прогерия Хатчинсона-Гилфорда) и, наоборот, пациенты с высоким уровнем холестерина, которые живут долго и переживают своих врачей. Кроме того, известно несколько ранее применявшихся гипохолестеринемических препаратов, которые повышали смертность.

Во-вторых, хороший биомаркер должен быть клинически доступным, то есть достаточно просто определяемым и недорогим. Например, хотя лучшим (то есть наиболее чувствительным и специфичным) биомаркером при болезни Альцгеймера является биопсия мозга пациента, она труднодоступна, в то время как другие биомаркеры, такие как психоневрологическая оценка, семейный анамнез и определение аллелей гена аполинпротеина Е, получить гораздо легче, и поэтому они представляются более практичными.

Кроме того, хороший биомаркер должен изменяться в зависимости от конкретной рассматриваемой болезни (или ткани, органа, типа клеток), а не отражать общее клиническое состояние. Так, хронологический возраст может быть хорошим индикатором общего состояния старения, но он не дает

возможности отличить пациентов, которые с большей вероятностью будут страдать от сердечно-сосудистых заболеваний, от тех, кто будет страдать от заболеваний суставов. Хороший биомаркер должен быть более целевым, указывающим на особый статус конкретного органа или ткани, то есть биомаркер должен указывать нам не на то, что наш пациент в целом чем-то болен, а на то, какое именно заболевание он имеет.

Наконец, в идеале биомаркер должен определять клиническое заключение. Если биомаркер достаточно точно отражает основной процесс, то он может служить в качестве суррогатной точки принятия решений о необходимости какого-либо вмешательства. К сожалению, это возможно далеко не всегда. Например, в случае ишемической болезни сердца мы знаем по крайней мере три основных фактора риска (артериальное давление, уровень холестерина в сыворотке и курение), которые можем использовать в качестве цели для клинического вмешательства. Однако такие важные факторы риска, как семейный анамнез и мужской пол, являются немодифицируемыми, то есть клиническому вмешательству не поддаются. В данном случае генетическое исследование будет лучшим биомаркером, чем упрощенный семейный анамнез.

Поиск новых надежных биомаркеров старения и различных заболеваний постоянно продолжается. Одним из новых биомаркеров, позволяющих оценивать общее состояние организма, прогнозировать возникновение некоторых заболеваний и их исходов, является длина теломер хромосом различных клеток организма человека.

Теломеры и теломераза

В 1930-х годах классики генетики Герман Меллер и Барбара Мак-Клинток, ставшие впоследствии Нобелевскими лауреатами, независимо друг от друга обнаружили, что естественные концы линейных хромосом имеют специальные структуры, защищающие их от деградации и слияния, поддерживающие целостность генома клетки и предотвращающие появление генетических аномалий (рис. 1). Эти структуры Г. Меллером были названы теломерами (в переводе с греческого «телос» – конец и «мерос» – часть). Впоследствии было установлено, что этот концевой участок хромосомы состоит из многократно (сотни и тысячи раз) повторяющихся некодируемых гексамерных последовательностей нуклеотидов (TTAGGG).

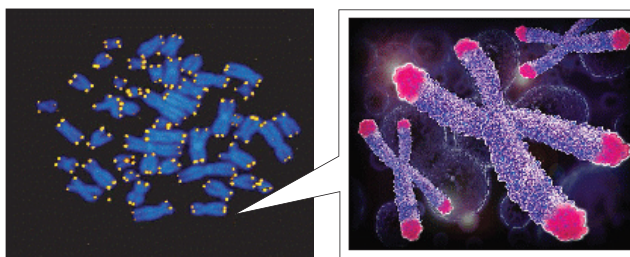


Рис. 1. Теломеры – концевые участки хромосом, состоящие из многократно повторяющихся некодируемых гексамерных последовательностей нуклеотидов (TTAGGG)

В 1971 г. российский ученый Алексей Матвеевич Оловников выдвинул гипотезу о том, что потеря концевых последовательностей ДНК вследствие их недорепликации приводит к старению клетки. Гипотеза А.М. Оловникова нашла убедительное подтверждение в последующие годы, когда было установлено, что теломеры нормальных (то есть обреченных

на старение) клеток действительно укорачиваются на 50–60 пар нуклеотидов при каждом клеточном делении. Так как теломерная последовательность не содержит генов, в результате ее «эрозии» не происходит потери никакой генетической информации. При нормальном старении (и в культуре клеток) клетки организма делятся, а теломеры хромосом с каждым делением становятся короче. Когда теломеры становятся критически короткими, ядро сигнализирует клетке прекратить деление, это провоцирует клеточное старение и смерть (рис. 2).

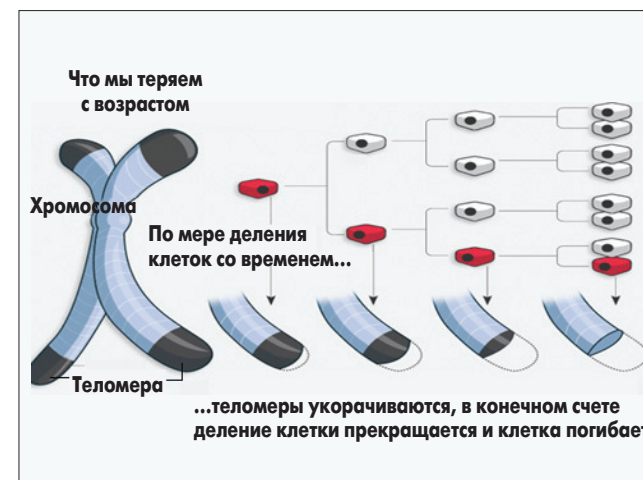


Рис. 2. Укорочение длины теломер по мере деления клетки

Укорочение теломер объясняет так называемый лимит Хейфлика, постулирующий то, что нормальные диплоидные (соматические) клетки в культуре способны делиться лишь ограниченное количество раз. Следовательно, длина теломер является прототипом «митотических часов», своеобразным счетчиком и измерителем пролиферативной истории клетки. Таким образом, длина является важной характеристикой теломерной ДНК. У человека она колеблется от 2 до 20 тыс. пар оснований (т.п.о.). Укорочение теломер можно рассматривать как некие молекулярные часы, которые определяют репликативный потенциал «смертной» клетки. В условиях, когда защитная функция теломеры теряется и, несмотря на критически короткие теломеры, пролиферация клеток продолжается, может возникать рекомбинация хромосом, что приводит к хромосомной нестабильности, анеуплоидии и трансформации в раковый фенотип.

В 1984 г. был выделен фермент теломераза, синтезирующий теломерную ДНК и отвечающий за репликацию теломер, за что его первооткрыватели Элизабет Блэкберн, Джон Шостак и Кэрл Грейдер в 2009 г. были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины. Исследователи установили, что теломераза восстанавливает последовательность нуклеотидов на концах хромосом и потенциально может обеспечить неограниченное количество делений клетки. Фермент теломераза (TERT) является обратной транскриптазой, которая, используя небольшие молекулы РНК (TERC) в качестве матрицы, может удлинять теломеры хромосом. Таким образом, теломераза уравновешивает эффект деления клеток и клеточного старения, предотвращая старение, гибель клеток и генетическую нестабильность. Поддержание теломер возможно не только при помощи теломеразы, но также и при помощи так называемого альтернативного пути удлинения теломер (ALT), который обычно активирован в опухолевых клетках.

Высокая теломеразная активность наблюдается в половых клетках человека в течение всей его жизни. Соответственно, их теломеры состоят из наибольшего количества ДНК-повторов. Аналогичная ситуация наблюдается и в стволовых клетках, которые могут делиться неограниченно долго. Однако у стволовой клетки всегда есть возможность дать две дочерние клетки, одна из которых остается стволовой («бессмертной»), а другая вступает в процесс дифференцировки. Благодаря этому стволовые клетки служат постоянным источником разнообразных клеток организма. Как только потомки

стволовых или половых клеток начинают дифференцироваться, активность теломеразы снижается и их теломеры начинают укорачиваться. В клетках, дифференцировка которых завершена, активность теломеразы снижается и с каждым клеточным делением они с неизбежностью приближаются к состоянию полного прекращения деления, так называемому сенесценсу. Вслед за этим наступает кризис, и большинство клеток погибают (рис. 3). Эта картина характерна для большинства клеток известных культур эукариот. Однако и здесь есть редкие, но важные исключения: теломеразная активность обнаруживается в таких «смертных» клетках, как лейкоциты и макрофаги.

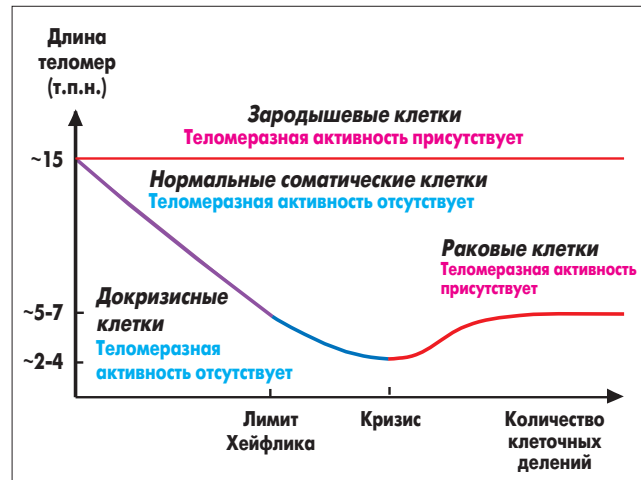


Рис. 3. Длина теломер (тысяч пар нуклеотидов, т.п.н.), активность теломеразы и особенности клеточного деления различных типов клеток

Теломеры как биомаркеры старения и некоторых заболеваний

Теломеры как биомаркеры старения, возрастных заболеваний и мишени для целевых клинических вмешательств изучаются на протяжении по крайней мере последних 15 лет. Установлено, что длина теломер передается по наследству, а также зависит от воздействия факторов окружающей среды. Существует большой и быстро увеличивающийся объем данных, показывающих, что длина теломер связана не только со старением клеток, но и со старением тканей и органов, а также с развитием возрастных заболеваний человека.

Если начальные работы по изучению длины теломер были ограничены фундаментальными исследованиями с очень малой практической клинической пользой, то в последнее время ситуация коренным образом изменилась. В настоящее время большие надежды возлагаются на измерение длины теломер в диагностических и терапевтических целях, а также для прогнозирования риска возникновения и прогрессирования некоторых заболеваний, оценки степени их тяжести и прогноза.

«Теломерные» заболевания. Дефекты теломер приводят к так называемым теломерным заболеваниям, таким как врожденный дискератоз, теломеропатия и синдромы преждевременного старения (синдром Вернера, синдром Блума, атаксия-телеангиэктазия).

Врожденный дискератоз. Репарация теломер может быть нарушена из-за мутаций, которые существенно уменьшают возможность теломеразы по удлинению теломер, что приводит к ускоренному укорочению теломер. Врожденный дискератоз, редкая наследственная недостаточность костного мозга, это классическая «болезнь теломер», обусловленная дефектом в X-хромосоме в гене DKC1, кодирующем белок дискерин, который связывается с РНК-компонентом теломеразы и стабилизирует комплексы теломераз. Патогномническими особенностями врожденного дискератоза являются аномальные ногти, пигментная сыпь и комплекс мокнущих образований около рта (диагностическая триада симптомов), в связи с чем это заболевание раньше считалось дерматологическим. Кроме того, характерным признаком дискератоза является прогрессирующая апластическая анемия, возникающая в первой декаде жизни, повышенная склонность к развитию злокачественных опухолей, фиброза легких и цирроза печени. Для этого заболевания также характерна безуспешность трансплантации костного мозга.

Теломеропатии у взрослых. Дискератоз может проявиться и в более позднем возрасте, например у пациентов после химиотерапии. Однако болезни теломер у большинства взрослого населения – это результат мутаций в TERC или TERT. Впервые мутация TERT была выявлена у людей с внезапно развившейся апластической анемией, у которых не было выраженных физических дефектов и отсутствовал семейный анамнез по этому заболеванию. Пенетрантность фенотипа мутантных TERT или TERC значительно варьирует по тяжести, времени проявления и пораженным органам. В роду подобная мутация может либо не отмечаться вообще, либо проявляться сразу развитием апластической анемии, фиброза легких и цирроза печени. Различные органы и системы могут поражаться

у разных членов семьи в разное время, а иногда пациенты имеют сочетание заболевания костного мозга, легких и печени. Мутантные теломеразы также выявляются у части пациентов с семейным легочным фиброзом и у некоторых пациентов с циррозом печени из общей популяции.

Теломеропатии стволовые клетки активируют теломеразы в ответ на повышенную потребность в эритроцитах, лейкоцитах и тромбоцитах, поэтому их недостаточность в количественном (количество стволовых клеток) и качественном (репарация) аспектах может объяснять отказ костного мозга при теломерных болезнях. Сложнее объяснить связь теломер с болезнями печени и легких, так как они обычно не рассматриваются как органы с высоким уровнем репликации. Наоборот, кожа и слизистые оболочки у пациентов пожилого возраста страдают меньше, а пищеварительный канал чаще всего не поражается ни при дискератозе, ни при теломеропатиях, несмотря на то что клетки желудочно-кишечного тракта обладают высокой репликативной активностью. На сегодня существуют только единичные данные об аденокарциноме аноректальной зоны и желудка при теломеропатии. Многие патофизиологические механизмы теломеропатий до сих пор остаются неизвестными.

Диагностика теломеропатий в последнее время упростилась, поскольку длину теломер лейкоцитов теперь можно достоверно измерять с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Резкое сокращение ее длины является надежным диагностическим маркером теломеропатий. Кроме того, сейчас могут быть секвенированы TERT и TERC. Выявление дефицита теломеразы во многом определяет прогноз и лечение, а также является поводом для генетической консультации.

Синдромы преждевременного старения (синдром Вернера, синдром Блума, атаксия-телеангиэктазия) характеризуются повышенной склонностью к онкологическим заболеваниям, иммунодефицитным состояниям, а также к атеросклерозу, нейрональной дегенерации и другим проявлениям преждевременной старости.

Теломеры и старение. Как уже неоднократно отмечалось выше, теломеры с возрастом укорачиваются. Следовательно, длина теломер, постулируемая как маркер «генетического возраста» («митотических часов»), с фундаментальной точки зрения, может объяснить процесс старения и продолжительность жизни клетки.

Корреляция между длиной теломер, продолжительностью жизни и долголетием изучалась как в экспериментах на мышах, так и в эпидемиологических популяционных исследованиях. Есть убедительные данные, полученные на моделях генетически модифицированных мышей, которые показывают, что накопление критически коротких теломер является достаточным, чтобы вызвать старение организма, а вмешательство (усиление экспрессии теломеразы), которое уменьшает скорость этого укорочения с возрастом, является достаточным, чтобы задержать старение и увеличить долголетие.

В одной из ранних публикаций исследователей из университета штата Юта (R.M. Sawthorn, K.R. Smith, E. O'Brien et al., 2003) сообщалось, что люди с более длинными теломерами жили дольше, чем их сверстники с короткими теломерами, причем наиболее частой причиной смерти среди пациентов с более короткими теломерами были сердечно-сосудистые заболевания. Исследование Cardiovascular Health Study (A.L. Fitzpatrick, R.A. Kronmal, M. Kimura, 2011) среди лиц в возрасте старше 65 лет показало, что у людей с короткими теломерами риск смерти был на 60% выше, чем у людей с самыми длинными теломерами. Два исследования на близнецах пожилого возраста также продемонстрировали связь между низкой выживаемостью и длиной теломер. Наконец, итальянское когортное исследование (S. Ehrlénbach, P. Willeit, S. Kiechl, 2009) с длительностью наблюдения 10 лет показало, что смерть в течение этого периода значительно чаще была зафиксирована у людей с более короткими теломерами. В датском исследовании (M. Kimura, J.V.B. Hjelmborg, J.P. Gardner, 2008), в котором приняли участие лица в возрасте от 73 лет до 101 года, определили, что длина теломер также коррелировала с продолжительностью жизни.

По мнению большинства выдающихся исследователей, длина теломер при определенном возрасте является одним из лучших молекулярных маркеров степени старения организма и поэтому может с успехом быть использована для определения биологического возраста. Терапевтические стратегии, основанные на активировании теломеразы, являющиеся обнадёживающими, как потенциально важные для лечения болезней, связанных с возрастом.

Теломеры и рак. Развитие рака уже давно связывали с функциями теломер, хотя эта взаимосвязь оказалась более сложной. С одной стороны, при большинстве опухолей в клетках развивается способность поддерживать теломеры длинными, чтобы избежать насильственного клеточного старения, вызываемого короткими теломерами, что ограничило бы рост опухоли. Но, с другой стороны, длинные теломеры поддерживают стабильность генома и предотвращают

изначальный ущерб генам, являющимся причиной многих злокачественных опухолей, защищая таким образом многие клетки от прогрессирующей злокачественной трансформации. Какими бы ни были механизмы, которые, несомненно, более сложные, чем нам известно на сегодня, раковые клетки чаще всего характеризуются короткой (но поддерживаемой на постоянном уровне) длиной теломер. Есть много доказательств того, что развитие рака может быть связано с истощением и укорочением теломер. Так, в недавнем 10-летнем исследовании с участием большой популяции было показано, что короткие теломеры лейкоцитов были связаны с риском возникновения всех раковых заболеваний и летальных случаев от рака. По данным P. Willeit, J. Willeit, A. Mayr, S. Weger и соавт. (2010), риск развития рака у лиц с короткими теломерами более чем в 4 раза, а смертность от него – более чем в 10 раз выше, чем у лиц с длинными теломерами. Для пациентов с врожденным дискератозом и короткими теломерами характерны 1000-кратное повышение риска рака языка и 200-кратное увеличение риска острого миелоидного лейкоза. У пациентов с апластической анемией и укороченными теломерами (при отсутствии мутаций) возможно 4-5-кратное повышение риска трансформации заболевания в злокачественную миелодисплазию и лейкемию. Укороченные теломеры лейкоцитов являются предикторами развития аденокарциномы у больных с пищеводом Барретта и у пациентов с язвенным колитом, хотя механизм развития пока окончательно не выяснен. Острые злокачественные заболевания системы крови, развивающиеся после химиотерапии или облучения, также приводят к укорочению теломер. Таким образом, короткая длина теломер на сегодня рассматривается как полезный биомаркер для диагностики и прогноза рака.

Теломеры и сердечно-сосудистые заболевания. Исследования сердечно-сосудистых заболеваний в целом указывают на способность длины теломер прогнозировать сердечно-сосудистые события (например, инфаркт миокарда, инсульт) или сердечно-сосудистую смертность. Так, по данным P. Willeit и соавт. (2010), относительный риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта у лиц с короткими теломерами по сравнению с пациентами с длинными теломерами, увеличивался в 3,58 и 2,24 раза соответственно. Длина теломер была хорошим маркером сосудистой патологии, наличия (но не степени) бляшек сонных артерий, а также повторного стеноза (J. Huzen, 2011). Возрастные укорочения теломер происходят в основном в соматических клетках, в частности, в сосудистых эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках, лейкоцитах и др., поэтому они могут сопровождаться развитием артериальной гипертензии, атеросклероза и сердечной недостаточности (A.L. Sepano et al., 2004). По данным исследований с участием различных групп пациентов пожилого возраста, короткая длина теломер (как средняя длина, так и удельный вес теломер короче 5 кб) была связана с поражением коронарных артерий, транзиторными ишемическими атаками и сахарным диабетом 2 типа (F. Fyhrquist et al., 2011). Таким образом, длина теломер на сегодня представляется полезным биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний в целом и, возможно, некоторых сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта и др.).

Теломеры и другие заболевания. Длина теломер оценивалась в качестве биомаркера при ряде других заболеваний, таких как инфекционные, воспалительные и аутоиммунные заболевания, анемия. Как и в случае сердечно-сосудистых заболеваний, связь с диагнозом или возникновением некоторых событий прослеживается хорошо, хотя в отношении смертности достоверных данных было меньше. Более короткая длина теломер часто ассоциируется с воспалением, в частности, с хронической вирусной инфекцией, хронической обструктивной болезнью легких, фиброзными заболеваниями, легочным фиброзом, курением и иммунозависимой патологией. С каждым годом появляется все больше научных доказательств того, что более короткие теломеры связаны с большим риском некоторых неврологических заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера. Имеются также исследования, предполагающие, что прозрачность хрусталика глаза может быть непосредственно связана с длиной теломер лейкоцитов.

Теломеры и регенеративная медицина

Теломеры и их репарация играют важную роль в такой сравнительно новой области, как регенеративная медицина. Когда овечка Долли была клонирована из взрослых клеток молочной железы, оказалось, что ее хромосомы были не совсем идентичны клеткам исходной овцы. В частности, хромосомы Долли имели очень короткие теломеры, что, возможно, способствовало ее болезням, особенно легочной патологии.

В теории этот недостаток может быть исправлен с помощью эмбриональных стволовых клеток, которые обладают высокой теломеразной активностью и сохраняют теломеры полной длины, несмотря на многочисленные клеточные

Продолжение на стр. 66.

В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1, С.М. Ткач, д.м.н., профессор, С.В. Клименко, д.м.н., К.С. Пучков, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Клиническое значение определения длины теломер для оценки состояния здоровья, риска возникновения и прогноза исхода заболеваний, оценки продолжительности жизни

Продолжение. Начало на стр. 64.

деления. В последнее время появились соответствующие экспериментальные данные. В частности, сравнительно недавно за счет введения нескольких определенных ядерных факторов удалось перепрограммировать зрелые клетки кожи взрослого человека в состояние плюрипотентных клеток. В процессе возвращения клетки к более незрелому состоянию теломеры также перепрограммировались и оказались сильно удлинненными (R.M. Marion, K. Strati, H. Li, A. Tejera, 2009). Таким образом, на первых этапах перепрограммирования и, вероятно, на ранних стадиях эмбриогенеза теломеры могут быть эффективно удлинены, то есть клетки могут «омолодить» свои теломеры. Так как короткие теломеры ограничивают клеточную пролиферацию, механизмы, которые потенциально могут удлинить теломеры, являются очень важными инструментами для эффективной регенеративной медицины. Как известно, теломера продуцируется ограниченным количеством типов клеток с высокой пролиферативной способностью. Тем не менее даже в этих клетках экспрессия теломераз строго регулируется и их эффекты проявляются только в четко определенных периоды клеточного цикла.

Механизмы, регулирующие экспрессию генов теломераз, которые потенциально могут влиять на удлинение теломер, сейчас находятся в центре внимания интенсивных исследований. Так, уже установлено, что протоонкоген MYC, который регулирует экспрессию многих других генов с клеточной плюрипотентностью, активизирует и экспрессию теломеразы. Половые гормоны также активируют экспрессию теломеразы в репродуктивных и нерепродуктивных органах, таких как костный мозг. Поскольку промоторные области гена теломеразы содержат регуляторные последовательности, которые модулируются эстрогенами, то клетки, которые подвергаются воздействию андрогенов (в конечном счете, превращенных в эстрогены) или эстрогенов, активируют экспрессию теломеразы (R.T. Calado, W.T. Yewdell, K.L. Wilkerson, 2009). Возможно, что клинический ответ на андрогены пациентов с апластической анемией, особенно возникшей у детей с наследственной недостаточностью костного мозга, связан именно с этим механизмом.

Методы измерения длины теломер

Поскольку длина теломер в последние годы все чаще рассматривается как информативный биомаркер старения и многих заболеваний, актуальным является вопрос о клиническом применении методов их измерения, которые бы были надежны и валидны. В настоящее время для клинического применения доступны два метода – количественный метод FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) и количественная ПЦР в реальном времени. ПЦР-технология позволяет определить среднюю длину теломер, метод FISH – как среднюю длину теломер клеточного образца, так и количество наиболее коротких теломер в образце. FISH-метод может быть адаптирован к очень небольшим клиническим образцам, включая слюну; оба анализа можно сделать на образцах крови. Считается, что обе технологии являются высокоинформативными, воспроизводимыми и достаточно надежными, что позволяет применять их в клинике. Во всех случаях исследования с клинической целью необходимо проводить в одной сертифицированной лаборатории с большим опытом подобных исследований и с использованием обеих методик определения. Следует подчеркнуть, что в каждой лаборатории должны быть свои нормативные показатели длины теломер для каждой возрастной группы, основанные на изучении соответствующих популяций населения, проживающего в данном регионе.

Следует отметить, что, к сожалению, основные затруднения в настоящее время возникают не в отношении самой техники измерения длины теломер, а в отношении трактовки полученных результатов. Это связано с тем, что длина теломер у одного и того же пациента может изменяться не только вследствие ожидаемой медленной «эрозии» теломер, связанной с возрастом, а также вследствие инфекций и других заболеваний, стрессов, курения, неблагоприятной экологии и многих других факторов. Таким образом, поскольку длина теломер клеток крови является динамическим показателем, при трактовке результатов всегда следует максимально учитывать все факторы, потенциально влияющие на длину теломер.

Медицинское сообщество демонстрирует постоянно растущий интерес к этой проблеме, который до недавнего времени был ограничен имеющимися научными и клиническими данными, а также коммерчески доступными технологиями оценки длины теломер. Долгое время различные технологии определения длины теломер были доступны лишь в контексте каких-либо научных исследований, однако недавно были основаны два коммерческих научно-практических центра, возглавленные выдающимися исследователями теломер. Центр «Здоровье теломер» в США был основан Нобелевским лауреатом Элизабет Блэкберн (www.telomehealth.com), а центр «Длина жизни» – известным ученым в области физиологии и патологии теломер Марией Бласко в Испании (www.lifelength.com). Оба эти центра, проводя большое количество коммерческих анализов, ставят во главу угла то, что длина теломер может служить информативным биомаркером общего состояния и устойчивости организма, старения и возрастных заболеваний, и что это знание является важным для принятия конкретных решений в практической медицине.

Безусловно, читателей интересует вопрос, какая же ситуация с определением длины теломер сложилась в Украине? Неужели опять, как и во многих случаях с определением некоторых принципиально новых высокоинформативных биомаркеров, забор материала для исследований будет проводиться в Украине, а сами анализы – в каком-нибудь лабораторном центре за рубежом? К счастью, это не так. В течение нескольких последних лет отечественные ученые из Национальной академии наук Украины, Академии медицинских наук Украины и Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца работали над адаптацией методики определения длины теломер с помощью количественной ПЦР в реальном времени в Украине. В итоге исследователи не только научились достоверно определять длину теломер, но и получили собственные контрольные данные по нормальной длине теломер в разных возрастных группах (от детей до глубоких стариков) жителей Украины. С клинической точки зрения, это очень важно, поскольку в каждой большой популяции, особенно проживающей в условиях техногенного или радионуклидного загрязнения, следует ориентироваться не на зарубежные, а на «свои» показатели нормы. Уже в самом ближайшем будущем определение длины теломер у всех желающих будет осуществляться на базе кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев, бульв. Шевченко, 17).

Перспективы воздействия на длину теломер

Как уже было отмечено выше, оптимальный биомаркер должен определять эффективное терапевтическое вмешательство. Например, хронологический возраст довольно информативный биомаркер, но мы никак не можем на него повлиять. Равным образом, в случае семейного анамнеза, который является важным биомаркером для многих заболеваний, мы не можем вмешаться и изменить семейную историю как таковую. Многие современные биомаркеры (например, артериальное давление, уровень холестерина в сыворотке и курение) являются достаточно чувствительными к медицинским вмешательствам, но клинический результат в отношении затронутого времени, эффективности и стоимости вмешательства, рецидивов заболевания или смертности пока еще далек от совершенства.

Согласно современным взглядам, определение длины теломер как биомаркера при многих заболеваниях имеет ценную диагностическую информацию. До недавнего времени (еще 5 лет назад) еще не совсем было понятно, какие возможности для профилактического или терапевтического вмешательства можно было при этом получить, можно ли было с помощью определения длины теломер влиять на процесс болезни и клинические исходы? Однако за последние несколько лет в этом направлении достигнуты впечатляющие успехи. В настоящее время изучена и доказана возможность увеличения (или поддержания) длины теломер в живом организме посредством различных мероприятий, в том числе путем применения половых гормонов и стволовых клеток, растительных препаратов, витаминов и микроэлементов, других потенциальных агентов или даже изменений поведения. В исследованиях *in vitro*, а также в экспериментах на мышах

показано, что длина теломер изменяема, и в результате этих изменений происходит улучшение показателей ряда возрастных патологий. Неофициальные клинические исследования на человеке с использованием активаторов теломеразы проводятся уже несколько лет, и первые результаты показывают, что мы можем вмешиваться в длину теломер с хорошими клиническими результатами.

Наиболее эффективным на сегодня соединением (и единственным соединением, используемым в исследованиях на человеке), доказанно влияющим на длину теломер, является небольшая молекула – активатор теломеразы, полученный из корня китайского растения *Astragalus membranaceus* (астрагал перепончатый), относящийся к группе стероидов, названных астрагалозидами. Этот активатор теломеразы в литературе часто обозначается как TA-65. Установлено, что этот препарат увеличивает среднюю длину теломер и уменьшает количество критически коротких теломер *in vitro* и в естественных условиях как у мышей, так и у человека. Исследования этого соединения на мышах продемонстрировали улучшение толерантности к глюкозе, снижение остеопороза, улучшение функций кожи и течения других возрастных заболеваний без увеличения заболеваемости раком. Начальные исследования TA-65 на человеке показали явное улучшение иммунных функций, опять-таки, без увеличения случаев возникновения рака или других побочных эффектов.

Заключение

Современный этап развития медицины характеризуется внедрением новых концептуальных подходов к диагностике состояния здоровья, оценке риска возникновения и прогрессирования различных заболеваний, а также их профилактики и лечения. В первую очередь это касается развития концепции предиктивной (предсказательной) и персонализированной (индивидуальной) медицины, которая позволяет оптимизировать диагностику и лечение на индивидуальном уровне, то есть применительно к конкретному человеку. Основой персонализированной медицины являются различные виды генетического тестирования, которые позволяют на качественно более высоком уровне прогнозировать риск развития заболеваний, проводить их диагностику и оценивать эффективность различных терапевтических вмешательств. Стремительное развитие генетических исследований уже привело к пересмотру многих традиционных представлений о здоровье, болезнях и продолжительности жизни, позволяя человеку получить новую силу – силу исцеления.

Мы живем в XXI в., а это – век геномной медицины. Поэтому наша основная задача заключается в том, чтобы уже в ближайшем будущем на основе анализа индивидуального генома человека научиться точно прогнозировать вероятность возникновения самых различных заболеваний, доставшихся нам из XX в., таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, рак, сахарный диабет, заболевания опорно-двигательного аппарата и др. Такой подход даст возможность их первичной целенаправленной профилактики путем персонализации питания, изменения образа жизни или применения определенных медикаментозных агентов.

Одной из разновидностей генетического анализа, которая в последние годы развивается достаточно быстро, является теломерное тестирование. На сегодня общепризнано, что длина теломер рассматривается как важный индикатор общего состояния здоровья, а также является лучшим молекулярным маркером для определения точного биологического возраста и степени старения организма. Теломерное тестирование может быть полезно для точного прогнозирования возникновения определенной наследственной патологии, а также целого спектра болезней, связанных с возрастом и воздействием факторов окружающей среды (кардиоваскулярные, нейродегенеративные, инфекционные, иммуновоспалительные заболевания, рак, деменция и др.). Имея информацию о длине теломер и повышенном риске развития различной патологии, можно пытаться свести этот риск к минимуму путем модификации образа жизни, персонализации питания, повышения физической активности, отказа от вредных привычек и/или приема определенных модифицирующих терапевтических агентов. Во многих случаях это может быть достаточно для предупреждения заболеваний, замедления старения и увеличения активного долголетия.

Таким образом, знание длины теломер и точного биологического возраста позволит каждому заинтересованному пациенту лучше оценить свое состояние здоровья, понять, какой «запас прочности» он имеет, и какой образ жизни ему следует вести в будущем, узнать, необходимы ли какие-либо специальные профилактические и терапевтические вмешательства. Теломерное тестирование следует рассматривать как высокоинформативное исследование, приближающее нас к предсказательной и персонализированной медицине, которая в скором будущем может изменить всю нашу жизнь.

3y