



Геропротекторлар

**Дәріскер: Зоология, гистология және цитология
кафедрасының аға оқытушысы, б.ғ.к. Абдудллаева Б.А.**



Сабақ мақсаты: Геропротекторлардың қартаю процесін баяулату мен ағзаны қорғаудағы рөлін түсіндіру.

Сабақ міндеттері:

- Геропротектор деген не екенін түсіндіру.
- Олардың негізгі түрлерін және әсер ету жолдарын сипаттау.
- Ең жиі қолданылатын геропротекторларға мысал келтіру.
- Геропротекторлардың ағзаға пайдалы әсерін түсіндіру.

Геропротектор

Геропротектор (тура мағынасында «қартаюдан қорғайтын») — организмнің өмір сүру ұзақтығын ұзартуға қабілетті заттар тобының жалпы атауы. Геропротекторлар организмдердің өмір сүру сапасына оң әсер етеді, соның ішінде өмір сүру ұзақтығын арттырады, стресске төзімділікті арттырады, әртүрлі жастағы аурулардың даму жылдамдығын төмендетеді және т. б.

Адамдардың қатысуымен осындай кең ауқымды зерттеулер әлі жүргізілген жоқ. Алайда, жастықты ұзартатын заттар белсенді түрде зерттелуде және бүгінгі күнге дейін 250-ден астам геропротекторлар белгілі.

Геропротекторлар тобы дененің қартаюын кешіктіру және оны тездететін ауруларға қарсы тұру - бұл функциялар қосылыстың құрамы мен жұмыс принципі бойынша өте ерекшеленеді. Олар жасанды түрде жасалуы немесе табиғи шығу тегі болуы мүмкін (витаминдер, гормондар, минералдар).

Тарих

1. Ұзақ уақыт бойы адамдар қартаюды жеңудің жолдарын табуға тырысып келеді. Геродот (б.з. д. V ғасыр) жастықты қалпына келтіретін және оны ішетіндердің барлығына ұзақ өмір беретін судың ерекше түрін қамтитын Мәңгілік жастықтың қайнар көзі туралы айтады.
2. "Геропротектор" терминін алғаш рет профессор Ана Аслан 1954 жылы Румынияның гериатрия және геронтология институтында қолданысқа енгізді, ал бірінші геропротектор да, сол жерде Румынияда Аслан мен оның қызметкерлері адамдарды жасартуға тырысқан "геровитал" препаратын ұсынды. Геровитал витаминдермен новокаин (прокаин) қоспасынан тұрды. Бүгінгі таңда негізгі перспективалы заттар-геропротекторлар арасында рапамицин, метформин, SkQ және басқаларын ажыратуға болады. Оларды қолдану модельдік организмдердің (*Caenorhabditis elegans*, жеміс дрозифиласы, үй тышқаны, сұр егеуқұйрық және т.б.) өмірін ұзартуға ықпал ететіні туралы дәлелдер бар. Сонымен қатар көптеген жағдайларда қартаюға байланысты аурулардың пайда болу ықтималдығын азайтады. Кейіннен олар адамның өмірін жақсарту үшін қолданылуы мүмкін. Алайда, қазіргі уақытта адамның қартаюын сенімді түрде бәсеңдететін дәрілер жоқ.

Классификация

1. *Тәбиғи* (кейбір гормондар, витаминдер және т. б.)
2. *Синтетикалық* (тәбиғи геропротекторлардың негізіндегі қосылыстар , рапамицин, SkQ және т.б.)

Әсер ету механизмі бойынша:

1. Антиоксиданттар

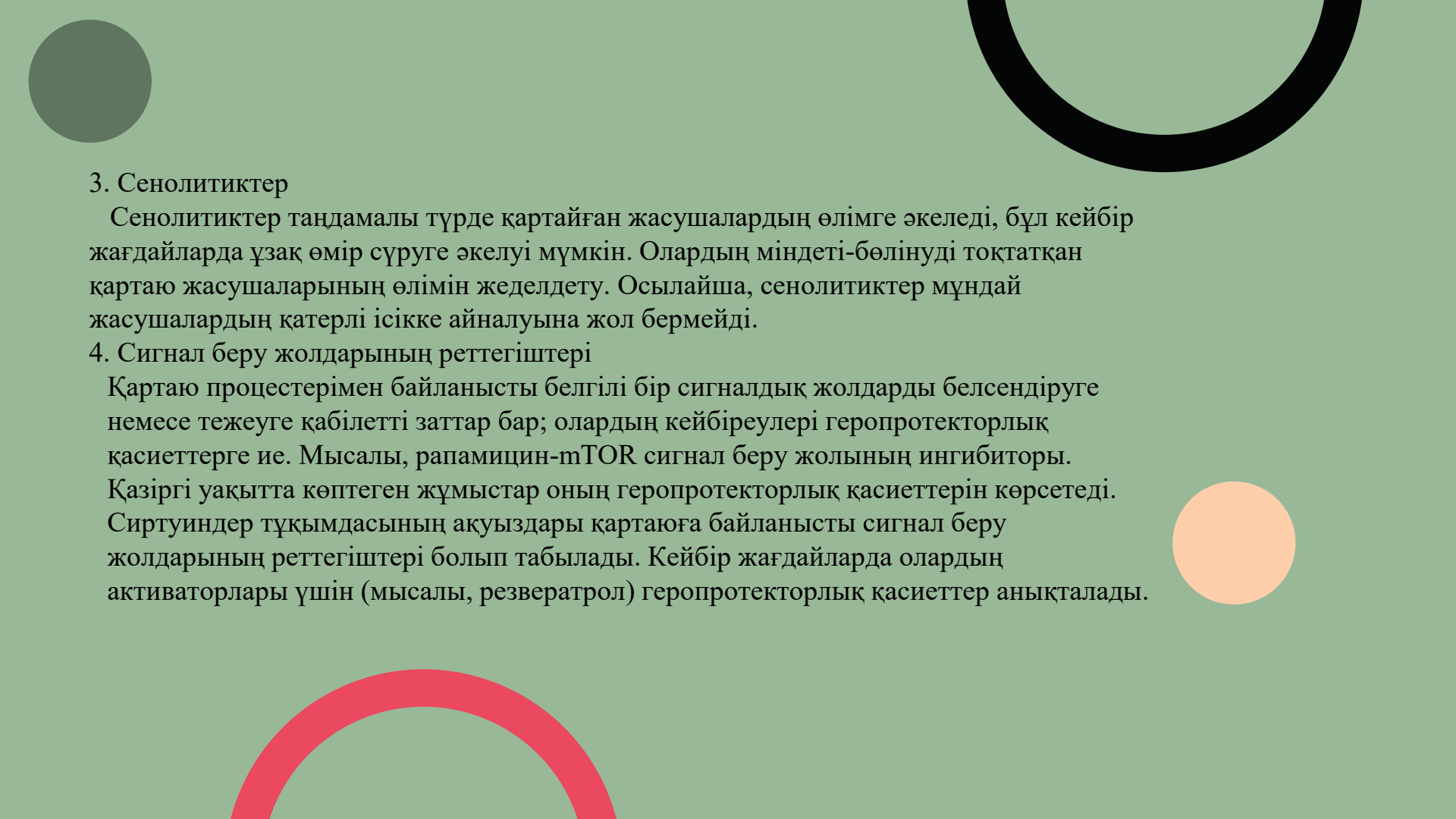
Антиоксиданттар. Бұл организмде тіршілік процесінде пайда болатын бос радикалдардың улы әсерін бейтараптандыратын заттар.

Тәбиғи антиоксиданттарға А, Е и С витаминдер, карнозин, каротиноидтар, янтар қышқылы, берберин, дигидроэпиандростерон гормоны (ДГЭА) және т.б.

Синтетикалық антиоксидантар, митохондрияльді-бағытталған антиоксиданттарды бөлуге болады (SkQ, mitoQ және т.б.). SkQ1 үшін геропротекторлық қасиеттері туралы көптеген мәліметтер бар. Сондай-ақ, кейбір дәлелдер антиоксиданттар ретінде C60 фуллерендерінің геропротекторлық әсерін көрсетеді.

2. *Метаболизм реттеуші*

Олар метаболизм процестерін қалпына келтіреді, жалпы денсаулықты нығайтады және ауыр аурулардың, соның ішінде онкологиялық аурулардың алдын алады. Геропротекторлық қасиеттері төменде келтірілген метаболизм реттегіштері үшін көрсетілген: Гормондар (өсу гормоны, қалқанша безінің гормондары, бүйрек үсті безінің кортекс гормондары, жыныстық гормондар, мелатонин, FGF21 гормоны); Пептидті биорегуляторлар (тималин, эпителин, DSIP); Бигуанидтер (метформин, фенформин, буформин) және т. б.



3. Сенолитиктер

Сенолитиктер таңдамалы түрде қартайған жасушалардың өлімге әкеледі, бұл кейбір жағдайларда ұзақ өмір сүруге әкелуі мүмкін. Олардың міндеті-бөлінуді тоқтатқан қартаю жасушаларының өлімін жеделдету. Осылайша, сенолитиктер мұндай жасушалардың қатерлі ісікке айналуына жол бермейді.

4. Сигнал беру жолдарының реттегіштері

Қартаю процестерімен байланысты белгілі бір сигналдық жолдарды белсендіруге немесе тежеуге қабілетті заттар бар; олардың кейбіреулері геропротекторлық қасиеттерге ие. Мысалы, рапамицин-mTOR сигнал беру жолының ингибиторы. Қазіргі уақытта көптеген жұмыстар оның геропротекторлық қасиеттерін көрсетеді. Сиртуиндер тұқымдасының ақуыздары қартаюға байланысты сигнал беру жолдарының реттегіштері болып табылады. Кейбір жағдайларда олардың активаторлары үшін (мысалы, резвератрол) геропротекторлық қасиеттер анықталады.

5. CR-миметиктер

CR-миметика (CR-ағылшын тілінен. calorie restriction - калорияны шектеу) көптеген эксперименттерге сәйкес қартаюды бәсеңдетудің жақсы тәсілі болуы мүмкін диеталық калорияны шектеуді имитациялау арқылы жасуша метаболизмінде өзгерістер жасайды. Кейбір геропротекторлық қасиеттері бар резвератрол, оксалоацетат, 2-дезоксид-глюкоза (2DG) және т. б. 2dg глюкоза алмасуына қатысатын кейбір ферменттерді блоктайды; бұл зат *C. elegans* құрттарының өмірін ұзартты, алайда, егеуқұйрықтардың өмірін ағзаға улы емес концентрация жағдайында ұзартпады.

6. Пептидтік препараттар

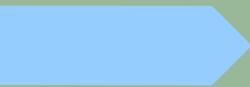
Қысқа пептидтер жиынтығы болып табылатын кейбір пептидтік препараттарды қолдану көптеген жағдайларда Кәрілік ауруларының дамуын төмендетуге оң әсер етеді.

Нейропептидтер нейропротекторлық әсерге ие болуы мүмкін (мысалы, кортексин мидағы репаративті процестерді ынталандыруға қабілетті).

Геропротекторлар: қартаюды бәсеңдететін қосылыстар



"көптеген ауруларға арналған бір дәрі"

- 
- Resveratrol
 - Бұл қызыл шарапта, жидектерде және жаңғақтарда кездесетін полифенол. Зерттеулер резвератролдың ұзақ өмір сүруге байланысты гендерді белсендіре алатынын және қабынуға қарсы және антиоксиданттық қасиеттерге ие екенін көрсетеді. Ұсынылатын доза тәулігіне 250-500 мг құрайды.
 - Кеміргіштерге жүргізілген бір зерттеуде резвератрол орташа өмір сүру ұзақтығын 29% - ға арттырды және қатерлі ісік және жүрек-қан тамырлары аурулары сияқты жасқа байланысты аурулардан қорғады.

Мелатонин

- Мелатонин: бұл ұйқыны оятуды реттейтін гормон. Мелатонин сонымен қатар антиоксиданттық қасиетке ие және қабынуға қарсы әсер етуі мүмкін. Зерттеулер көрсеткендей, мелатонин жәндіктер мен ұлулардың өмір сүру ұзақтығын арттыра алады.
- Адамдардағы клиникалық зерттеу мелатонинді қабылдау ұйқының сапасын жақсартуға және бұлшықет массасының төмендеуі және сүйек тығыздығының төмендеуі сияқты қартаю процестерін бәсеңдетуге көмектесетінін көрсетті (дереккөз: Paredes et al., 2019).

Никотинамид адениндинуклеотид

- - NAD⁺ (никотинамид адениндинуклеотид): бұл жасушалардағы энергия алмасуы үшін қажет зат. Жасы ұлғайған сайын NAD⁺ деңгейі төмендейді, бұл қартаюға ықпал етуі мүмкін. Никотинамид мононуклеотид (NMN) немесе никотинамид рибозид (NR) сияқты NAD⁺ немесе оның прекурсорларын қабылдау NAD⁺ деңгейін жоғарылатып, геропротекторлық әсер етуі мүмкін.
- - Никотинамид мононуклеотид(NMN): энергетикалық метаболизм процестерімен және жасуша функциясының жақсаруымен байланысты зат.
- Тышқандардағы зерттеу NMN-ді тамақтануға қосу қабыну деңгейін төмендету және жасушалардағы энергия алмасуын арттыру арқылы тышқандардың өмір сүру ұзақтығын арттырып, денсаулығын жақсартқанын көрсетті (дереккөз: Mills et al., 2016).

01

Метформин



02

Рапамицин



03

Сенолитиктер



Метоморфин

Метформин глюкозаға төзімділікті жақсарту қабілетінің арқасында 60 жыл бойы 2 типті қант диабетін (T2D) емдеуде қолданылады. Содан бері оның қартаюға байланысты қосымша әсер ету механизмдері бар екендігі көрсетілді, соның ішінде mTOR және қабынуды тежеу, amp киназасын белсендіру, SASP тежелуі және nrf2 транскрипция факторы және басқалар. Мета-анализ негізінде метформин барлық себептерден болатын өлім-жітім мен ауруларды төмендететіні көрсетілген. Қант диабетімен ауыратын егде жастағы адамдарда жүргізілген клиникалық зерттеу когнитивті бұзылулар мен деменция қаупінің төмендегенін көрсетті қант диабетімен байланысты емес жүрек жеткіліксіздігі бар науқастарда қан лазмасындағы цитокиндердің төмендеуі, онымен қоса ccl11 қартаюымен байланысты цитокинді де жатқызуға болады.

Рапамицин

Рапамицин (және басқа mTOR ингибиторлары) қатты органның аллографиясы қабылдамау үшін трансплантацияланған науқастарда иммуносупрессор ретінде қолданылған. Ол mTOR сигнал беру жолындағы кешендерге, қартаюмен тығыз байланысты қоректік заттарды қабылдау жолына бағытталған. рапамицин 6 апта бойы емделген 22-24 айлық тышқандардағы иммундық функцияны жақсартты және антигенге тән IgG және тұмауға тән CD8 T жасушаларының жоғары өндірісімен B жасушаларының көбеюін және тұмауға қарсы вакцинамен иммундауға жауаптардың жақсарғанын көрсетті. Бұл кейіннен rapalog RAD001 және mTORC1-спецификалық ингибиторлардың комбинациясын пайдалана отырып, ұзағырақ зерттеуде, онда 65 жастан асқан адамдарда иммундық функцияның жақсаруы көрсетілді, енгізілгеннен кейін бір жыл ішінде инфекция жиілігінің жалпы төмендеуі байқалды. Сол сияқты, ересек/егде жастағы тышқандарда 6-12 апта ішінде қысқа мерзімді емдеу жүрек қызметін жақсартады және периодонтальды сүйекті қалпына келтіру және гингивальды тіндерде де, периодонтальды сүйекте де қабынуды азайту үшін жеткілікті. Мэнник жүргізген зерттеуге ұқсас және тең автор., (2018), жүрек әсері емдеуді тоқтатқаннан кейін 8 аптаға созылды, бұл рапамицинмен үздіксіз емдеу қажет болмауы мүмкін

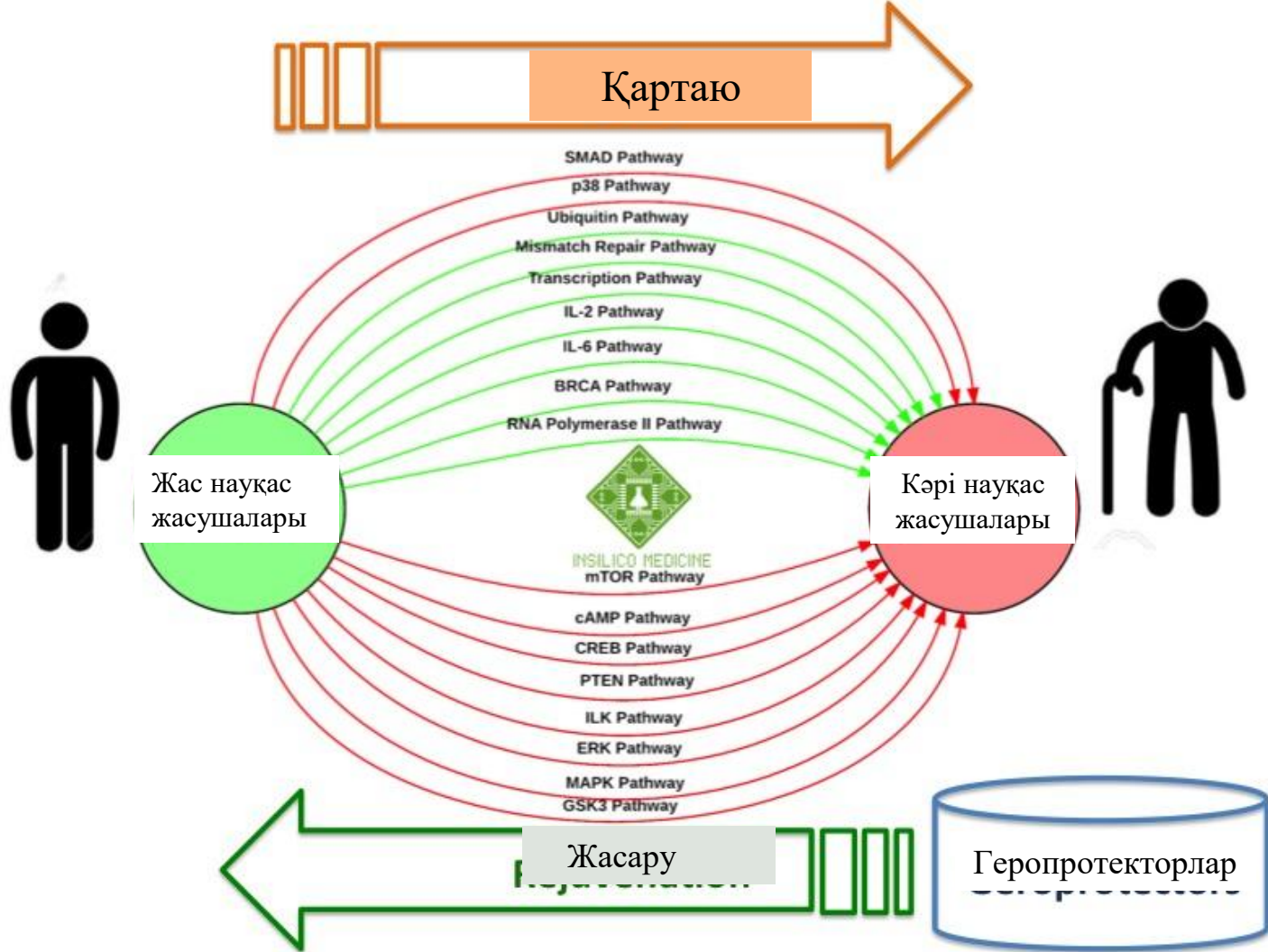
Сенолитиктер

Сенолитиктер (физетин, кверцетин плюс дазатиниб, навитоклакс, UBX0101) - белгілі бір өмір сүру жолына әсер ету арқылы қартаю жасушаларында жасуша өлімін түрде тудыруы мүмкін дәрілер. Қартаю жасушалары жасына қарай жиналады және көптеген тіндерде жасқа байланысты дисфункцияны тудыратыны көрсетілген. Оларды жаңадан пайда болған қартаю жасушаларын жою үшін ара арасында енгізуге болады және бұл емдеу әдісі жанама әсерлердің ықтималдығының төмендеуіне және экономикалық тиімділіктің жоғарылауына байланысты сәттілікке әкелуі мүмкін .

Дазатиниб-лейкозды емдеу үшін қолданылатын тирозинкиназа ингибиторы және салыстырмалы түрде қауіпсіз екендігі дәлелденді. Жалпы жанама әсерлерге қан кету қаупінің жоғарылауы, иммуносупрессия және инфекция қаупінің жоғарылауы жатады .

Навитоклакс-BCL2 ингибиторы, ісікке қарсы күшті белсенділігі және дазатинибке ұқсас жанама әсерлері бар. Дазатинибтің өзі шамалы сенолитикалық белсенділікке ие немесе мүлдем жоқ және кверцетинмен бірге қолданғанда ғана сенолитикалық белсенділікке ие .

Кверцетин мен физетин - өсімдіктер мен жемістерде кездесетін және антиоксиданттық белсенділігіне байланысты тағамдық қоспалар ретінде сатылатын флавоноидтар. Олар Дазатиниб пен навитоклаксқа қауіпсіз балама болып саналады. Дегенмен, сенолитикалық белсенділікті көрсету үшін доза мен енгізу уақыты қазіргі уақытта ұсынылғаннан жоғары және тиісті ұзақ мерзімді қауіпсіздік зерттеулері қажет. Кверцетиннің өзі де аз сенолитикалық белсенділікке ие және оны дазатинибпен бірге тағайындау керек.



Пайдаланылган әдебиеттер тізімі

1. Алмаз Шарман, Жаксыбай Жумадилов. Научные основы качественного долголетия и антистарения. Учебное пособие. - Нью-Йорк, MaryAnnLiebert, Inc. - 2014.-184 с.
2. The aging process and potential interventions to extend life expectancy//ClinInterv Aging. 2008 Sep; 2(3): 401–412.
2. Mitochondrial determinants of mammalian longevity//Open Biol. 2017 Oct; 7(10): 170083.
3. Geraldine Aubert, and Peter M. Lansdorp. Telomeres and Aging.2008. 1 Apr 2008<https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2007>
4. С.А. Филатова, Л.П. Безденежная, Л.С. Андреева. Геронтология. Ростов н/Д.: Феникс. 2004. С. 5-65.
5. Г.А. Рыжак, С.С. Коновалов. Геронтология в профилактике возрастных патологий. Спб.: «прайм-Еврознак». 2004. С. 146.
6. В.Н. Анисимов. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. 468 с.