

При анализе данных после 48 часов от операции также была получена статистически достоверная зависимость увеличения лактата и летальности. АUC – 0,85; $p < 0.001$. Оптимальный порог составил 4.9 ммоль/л, специфичность 90.6%, чувствительность 83.3%, что представлено на рисунке 2.

При данном анализе был выявлен клинически значимый порог уровня лактата у пациента через 48 часов после хирургических вмешательств на сердце у новорожденных детей – 4.9 ммоль/л. Если же у пациента уровень лактата через 48 часов выше порога, с вероятностью 90.6% будет летальный исход.

В ходе исследования были определены значения лактата, по которым можно сделать предположение о дальнейшем развитии состояния детей после операций на сердце со значительным повышением лактата- 7.5 ммоль/л через 24 часа после операции, 4.9 ммоль/л через 48 часов после операции.

Выводы

Таким образом, согласно нашим данным, существует клинически значимое пороговое значение лактата через 24 часа после операции- 7,5 ммоль/л, которое является предиктором летального исхода.

Список литературы:

1. Первушин Ю.В., Зинина А.Н., Рогова С.Ш. Лактат. Актуальность исследования и возможности определения. Краткое пособие для врачей-лаборантов. Москва-Ставрополь, 2010.
2. Е.А. Ашихмина, М.М. Рыбка, Г.В. Лобачева, С.Л. Гордеев, Л.В. Чегрина. Гиперлактатацидемия в ближайшем послеоперационном периоде после операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения: предиктор осложнений или артефакт? № 3 (38) сентябрь 2015 МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ. ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», г. Москва.
3. O.N. Okorie, P. Dellinger. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target.. Critical Care Clinics. - 2011, - v.27, - N2, - P. 299-326.
4. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency. // Ann Emerg Med. - 2005 May;45(5):524-8.
5. Ranucci M., Toffol B., Isgro G. et al. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. // Critical Care. 2006. - Vol. 10. - P. 167 (doi:10.1186/cc5113).

УДК 577.24

Колосовская А.В., Петрова М.Е., Десятова М.А., Макеев О.Г. МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК КАК ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР СТАРЕНИЯ

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

Kolosovskaya A.V., Petrova M.E., Desyatova M.A., Makeev O.G.
DNA METHYLATION AS AN EPIGENETIC MARKER OF AGING

Department of medical biology and genetics
Ural State Medical University
Ekaterinburg, Russian Federation

E-mail: mardesyatova@yandex.ru

Аннотация. В данной статье рассматривается процесс метилирования ДНК, как потенциальный биологический маркер старения. Изучение метилирования геномной ДНК привело к обнаружению метилированных участков, которые отражают возраст клеток. Данный процесс является ключевым эпигенетическим маркером старения, участвующим в регуляции экспрессии ядерных генов. Нами будут описаны сведения о метилировании ядерной ДНК, которые связаны с процессом запрограммированного старения.

Annotation. The article describes the methylation of DNA. The study of the methylation of genomic DNA led to the accurate detection of methylated sites that reflect the age of cells. This process is a key epigenetic marker of aging involved in the regulation of nuclear gene expression. Much evidence suggests that dna methylation is associated with aging and oxidative stress. Here we will briefly describe information about the methylation of nuclear DNA in mammals, which are associated with the process of programmed aging.

Ключевые слова: метилирование ДНК, процесс старения, биологический возраст, эпигенетический маркер

Keywords: DNA methylation, aging process, biological age, epigenetic marker

Введение

Актуальность изучения темы определяется тем, что именно процессы протекающие на молекулярном уровне определяют темпы старения организма. В настоящее время традиционное представление о том, что восприимчивость к заболеваниям определяется взаимодействием между генами и окружающей средой, дополняется и расширяется новыми данными о ключевой роли эпигенетического перепрограммирования.

Цель исследования - выявить взаимосвязь между метилированием ДНК и старением, а также объединить основные механизмы, благодаря которым метилирование ДНК регулирует процесс старения.

Материалы и методы исследования

В основе большинства методов анализа статуса метилирования ДНК лежит бисульфитная обработка ДНК, которая позволяет достаточно полно описать процессы, происходящие при метилировании ДНК. Также существует

анализ метилирования ДНК с использованием метил-чувствительных рестриктаз.

Результаты исследования и их обсуждение

Признано, что хронологический возраст не является точным показателем процесса старения, что затрудняет нахождение нужных способов для достижения долголетия и протекания здорового старения. Концепция биологического возраста была предложена для точного прогнозирования состояния старения органа или человека.

В последние годы был достигнут огромный прогресс в разработке нескольких потенциальных маркеров биологического возраста, из которых наиболее перспективным является оценка уровня метилирования ДНК. Метилирование ДНК контролирует все генетические процессы (репликация ДНК, репарации, рекомбинации, транскрипцию и др.). Нарушение метилирования ДНК и искажение других эпигенетических сигналов приводят к преждевременному старению и таким заболеваниям, как рак, диабет, астма, а также к различным тяжелым психическим расстройствам.

Некоторые возрастные изменения метилирования ДНК происходят в определенных областях генома и являются направленными, что указывает на существование дифференцированно метилированных областей, связанных со старением. Таким образом, биомаркеры на основе метилирования ДНК позволяют проводить точную оценку биологического возраста [1,2]

Часы метилирования ДНК, построенные из эпигенетических меток метилирования ДНК. Изменения в метилировании ДНК изменяют доступность ДНК для связывания белков, которые могут либо индуцировать, либо репрессировать транскрипцию генов. Все цитозины в ДНК могут потенциально метилироваться; однако 5-метилцитозин (5mC) обогащен динуклеотидами CpG. Кроме того, эти палиндромные сайты обладают уникальным потенциалом для метилирования, происходящего на обеих цепях ДНК, которое затем может копироваться во время репликации клетки с родительской на дочернюю цепь. Следовательно, основное внимание метилированию ДНК сосредоточено на сайтах CpG. В целом возрастные вариации уровней метилирования ДНК включают локусспецифическое гиперметилирование и глобальное гипометилирование. При этом сайт-специфичная фракция метилирования CpG может варьироваться в разных тканях. На сегодняшний день было создано несколько биологических часов метилирования ДНК человека, основанных на наборах CpG в тканях и возрастных спектрах. Одна группа исследователей установила взаимосвязь «эпигенетического возраста» с риском смертности от всех причин у людей старше 60 лет. Для анализа были взяты данные из четырех исследований (всего 4658 человек), средний возраст участников которых составил 79,1, 69,5, 66,3 и 72,9 лет соответственно. Эпигенетический возраст определялся двумя методами: «часами Хорвата» (на основе 353 CpG сайтов метилирования) и «часами Ханнума» (на основе 71 CpG сайта метилирования). Оба метода показали сильную корреляцию друг с другом, хотя базовые наборы

имели совпадения лишь по 6 CpGs сайтам. Результаты исследования показали, что разница между биологическим и хронологическим возрастом у 16% людей увеличивало риск смертности на 5 лет. Детальные оценки часов метилирования ДНК способствуют лучшему пониманию биологических основ старения и информируют нас о рисках возрастных заболеваний. Этот подход является типичным примером взаимодействия эпигенетики и старения, и его развитие будет информативным и позволит проводить последующие функциональные исследования на людях. Наиболее интересной особенностью эпигенетических часов является обратимость процесса метилирования ДНК, что позволит решить глобальную проблему по улучшению здоровья человека, путем совершенствования лечебных мероприятий и включения в диагностику нового аспекта персонализированной, превентивной медицины, основанной, в частности, на эпигенетическом маркировании[1].

Долголетие можно рассматривать как проявление здорового старения. Наоборот, ускоренное старение всегда сопровождается возникновением хронических заболеваний, особенно дегенеративных, которые в конечном итоге приводят к инвалидности или преждевременной смерти. Некоторые исследователи также рассматривают возрастные дегенеративные заболевания как один из факторов, ускоряющих процесс старения. Новые данные свидетельствуют о том, что метилирование ДНК является решающим фактором в развитии возрастных заболеваний. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), одно из наиболее распространенных возрастных заболеваний. Систематические исследования ассоциировали ССЗ с метилированием ДНК. В 10-летнем последующем исследовании с участием 832 участников увеличение биологического возраста, оцениваемое биомаркерами метилирования ДНК, сопровождалось повышением риска ССЗ на 4% в течение каждого года. Факторы риска ССЗ, такие как курение, также индуцируют дизрегуляцию метилирования ДНК[1,3].

С возрастом у людей экспоненциально возрастает риск заболеваемости большинством видов рака. Аберрантные паттерны метилирования ДНК наблюдались в различных опухолевых клетках, включая клетки рака толстой кишки, яичников и молочной железы. Это указывает на то, что они могут служить биомаркерами в ранней диагностике и лечении рака.

Современные исследования биомаркеров на основе метилирования ДНК сосредоточены на влиянии гиперметилирования промоторов в генах-супрессорах опухолей (таких как RYR2), способные изменять сигнальную трансдукцию рака и способствовать формированию и развитию рака. Данные исследования и их результаты полезны при разработке препаратов деметилирования, направленных на специфическое лечение онкопатологий[4].

Происходящие с возрастом изменения структуры ДНК также были исследованы при нейродегенеративных заболеваниях. Подобный аберрантный паттерн метилирования ДНК характерен для пациентов с болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера и синдромом Дауна. В ходе этих

нейродегенеративных заболеваний было также выявлено нарушение метилирование CpG. Из идентифицированных генов именно ДНК-метилирование гена анкирина 1 проявляет специфичность при различных мозговых дефектах и нейродегенеративных заболеваниях. Недавно было показано, что 5hmC является потенциальным эпигенетическим маркером когнитивного ухудшения. Однако для демонстрации причинно-следственной связи между вариабельностью метилирования ДНК и патологией нейродегенеративных заболеваний необходимы дополнительные доказательства [1,4].

Важно отметить, что наибольшее число потенциально метилируемых/деметилюемых сайтов CpG локализовано в ретро-транспозонах и tandemных повторах ДНК, а именно они, склонны при изменении уровня метилирования ДНК становиться нестабильными и нарушать нормальную экспрессию генов. Все это вместе взятое указывает на необходимость оценки обшегономного уровня метилирования ДНК в понимании этиологии заболевания, в качестве потенциального биомаркера заболеваний и биологического возраста.

Выводы:

1. Следует подчеркнуть, что метилирование ДНК - средство раннего выявления возраст-ассоциированных заболеваний, может также служить новой мишенью для терапии различных заболеваний.
2. Исследования In vivo на моделях болезней животных будут необходимы для обеспечения причинно-следственных доказательств связи между заболеваниями и процессом старения.
3. Дальнейшие исследования следует сосредоточить на перекрестных связях между эпигенетическими регуляторами, такими как метилирование ДНК, метилирование РНК, метилирование гистонов и некодирующие РНК, что поможет получить полную картину эпигенетики и старения. Результаты таких исследований могут проложить путь к антивозрастным вмешательствам, а также к лечению связанных с ними заболеваний, что позволит продлить человеческую жизнь.

Список литературы:

1. Баранов В.С., Глотов О.С., Баранова Е. В. Геномика старения и предиктивная медицина. Успехи геронтол. 2014. Т. 23. № 3. С. 329–338.
2. Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика. Генетика. 2016. Т. 42, № 9. С. 1186-1199.
3. Москалев АА Генетика и эпигенетика старения и долголетия. Экологическая генетика, 2013. Т.11, N1. С. 3-11.
4. Bell J.T. Epigenome-Wide Scans Identify Differentially Methylated Regions for Age and Age-Related Phenotypes in a Healthy Ageing Population. PLoS Genet. 2017, V.4, №8. P. 1002629.

5.Gravina S., Vigg J. Epigenetic factors in aging and longevity. Pflugers Arch.2010. V. 459. P. 247-258.

УДК 61:001.891.32

**Колотов А.А., Никитин М.С., Царский И.А., Халезов П.А.,
Гайнетдинов М.Р., Гаврилова К.А., Макеев О.Г.
ГЕН P53 И ЕГО УЧАСТИЕ В ОНКОГЕНЕЗЕ**

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kolotov A., Nikitin M., Tsarskiy I., Khalezov P., Gaynetdinov M.R.,
Gavrilova K.A., Makeev O.G.**

P53 GENE AND ITS PARTICIPATION IN ONCOGENESIS

Department of Medical Biology and Genetics
Ural state medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: al.a.kolotov@gmail.com

Аннотация. В статье рассмотрены связи гена p53 с раковыми заболеваниями.

Annotation. The article examined the relationship of the p53 gene with cancer.

Ключевые слова: p53, онкология, мутация, рак желудка.

Key words: p53, oncology, mutation, stomach cancer.

Введение

В настоящее время заболеваемость злокачественными новообразованиями продолжает увеличиваться во всем мире. Анализируя данные журнала “A cancer journal for clinicians”, в 2020 году в мире было зафиксировано примерно 19,3 миллиона новых случаев онкозаболеваний и около 10 миллионов смертей, что доказывает актуальность данной темы. Причиной может быть неблагоприятное воздействие на организм человека, что в будущем может вызывать мутации на генном уровне, в частности мутации гена p53.

p53 - один из наиболее важных генов-супрессоров опухолей, который часто мутирует при раке человека. Как правило, p53 функционирует как фактор транскрипции, который стабилизируется и активируется различными генотоксическими сигналами и сигналами клеточного стресса, такими как повреждение ДНК, гипоксия, активация онкогенов и недостаток питательных веществ, что приводит к остановке клеточного цикла, апоптозу, старению и метаболической адаптации клетки.