1. Старение = длина теломер, метилирование ДНК

Существуют четыре основных молекулярных “признака старения”: геномная нестабильность, истощение теломер, эпигенетические изменения и потеря протеостаза [7]

Различные исследования подтверждают, что уменьшение средней длины теломер и накопление их ультракоротких вариантов с возрастом является основой клеточного старения человеческого организма [14; 45; 10], в свою очередь метилирование ДНК, вероятно, является наиболее изученным эпигенетическим изменением при старении и используется для прогнозирования хронологического возраста тканей человека и отдельных людей [40; 11; 25; 22]

Важно отметить, что с использованием мышиных моделей, у которых отсутствует активность теломеразы, показано, что короткие теломеры ухудшают регенеративную способность тканей, приводя к потере тканевого гомеостаза и дегенеративным заболеваниям [35; 30; 39; 3]. Аналогичным образом, люди с критически короткими теломерами из-за мутаций в теломеразе также демонстрируют нарушенную способность к регенерации и подвергаются более высокому риску развития дегенеративных заболеваний как в тканях с низкой пролиферацией (легкие, почки), так и в тканях с высокой пролиферацией (костный мозг, кожа) [58].

Различные типы при этом клеток по-разному восприимчивы к возрастным изменениям [32; 28], потому важно изучать и рассматривать конкретный интересующий пул клеток.

В частности, в экспериментах на мышах показано, что дисфункциональные теломеры в клетках ATII легких приводят к потере жизнеспособности этих клеток и индукции фиброза [59], пролиферативный потенциал гемопоэтических клеток человека [9] так же коррелирует с длиной их теломер. Более того, дисфункция теломер ухудшает функцию мезенхимальных клеток-предшественников и влияет на экспрессию различных цитокинов [6].

Уровни метилирования ДНК в ГСК и зрелых лейкоцитах (и других тканях) глобально снижаются с возрастом мышей или человека [47; 17]. Сообщалось о возрастных изменениях в метилировании ДНК в ряде типов иммунных клеток человека, включая моноциты и Т-клетки CD4+ и CD8 + [18; 20; 19]. Хотя метилирование ДНК на глобальном уровне снижается с возрастом, отдельные участки гиперметилируются [2].Гиперметилирование ключевых генов, таких как ген IL-7Ra и другие гены сигнального пути IL-7, наблюдалось как в мононуклеарных клетках периферической крови человека (PBMC), так и в отсортированных CD8+ Т-клетках [57]. Это репрессивное гиперметилирование обеспечивает молекулярное объяснение, по крайней мере, некоторой дисфункции CD8 + Т-клеток, наблюдаемой в пожилом возрасте [24; 34; 46].

1. Инфекции -> старение путем… (критерии метилирование и длина теломер)

Известно, что инфекционные (Sars-cov, HBV и ВГС, сопутствующие ВИЧ или фиброзу печени) заболевания истощают регенеративный потенциал тканей и длину тепломерных участков хромосом, а также связаны с ускорением старения с при измерении DNAm. [15; 50; 36; 29; 31].

Например, исследованиями подтверждено, что ВИЧ-инфекция ускоряют эпигенетические часы [41; 4].

Механизм может быть объяснен следующим образом: ВИЧ-инфекция стимулирует активацию клеточного иммунитета [42], что приводит к воспалительному состоянию, связанному с эпигенетическими изменениями, которые определяют ускорение старения, РНК патогена оказывает повреждающее действие на эпигоном иммунной клетки хозяина [40].

1. Длина теломер, метилирования – тяжесть заболевания = состояние ИС

Уровень старения организма изменения хроматина, т.е. состояние теломер и степень метилирования ДНК коррелирует с тяжестью заболевания, что подтверждается исследованиями [23; 13]. и может быть связан с состоянием ИС организма. [38]

Рассмотрим на примере SARS-CoV-2.

Имеются данные, что молекулярные механизмы, лежащие в основе старения организма, возможно, влияют на исход инфекции SARS-CoV-2, увеличивая летальность. Одним из таких молекулярных событий, лежащих в основе старения, является прогрессирующее укорочение теломер на протяжении всей жизни, что, среди прочего, может привести к истощению пролиферативного потенциала стволовых клеток и иммунных клеток [56; 60; 7]. Потенциальный механизм связан с влиянием динамики длины теломер на старение иммунной системы[49] и потенциальной ролью старения в тяжелой инфекции SARS-CoV-2 [27; 48; 21]. При заражении лица с более коротким LTL до заражения потенциально будут обладать меньшей пролиферативной способностью в популяции Т-клеток, необходимой для эффективного ответа на SARS-CoV2, в сочетании со сниженным лимфопоэзом после заражения [60]. Лица с более коротким LTL также потенциально могут уже содержать более высокую долю стареющих Т-клеток, уменьшая количество функциональных клеток, способных реагировать на инфекцию [27]. Кроме того, известно, что стареющие клетки приобретают провоспалительный фенотип, выделяя высокие уровни цитокинов, которые могут еще больше стимулировать воспаление у пациентов с COVID-19 [27]. Наши результаты также согласуются с предыдущими исследованиями, показывающими, что более короткий LTL увеличивает риск неблагоприятного исхода при других инфекциях [33; 26; 52]

Вторым молекулярным маркером старения являе6тся степень метилирования ДНК в различных локусах. Так, паттерны DNAm в иммунных клетках могут обеспечивать сигнатуру тяжелой формы COVID-19, представленную несбалансированной эпигенетической гармонизацией программ воспаления и транскрипции генов IFN, о которых сообщалось в различных исследованиях экспрессии генов SARS-CoV-2 [43; 16]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что SARS-CoV-2 изменяет эпигеном иммунных клеток в 2-кратной волне путем импринтинга отключения IFN программы транскрипции и внедрение неограниченного иммунного ответа, тренируемого воспалительными цитокинами, приводящего к тяжелой форме COVID-19.

1. Протекторы метилирования и длины теломер

Оглядываясь на влияние инфекционных заболеваний на состояние молекулярных механизмов старения ИС, возникает вопрос о наличие протекторов метилирования и укорочения хромосом.

Стратегии активации теломеразы замедляют старение и связанные с возрастом патологии [53; 54; 44], а также оказывают терапевтический эффект при заболеваниях, связанных с короткими теломерами [59], возникает соблазн предположить, что такая терапия активации теломеразы может улучшить некоторые тканевые патологии [55] после преодоления вирусной инфекции.

Другими активными веществами, задерживающими старение являются рапамицин - средство, снижающего активность киназы mTOR [5].

И IL-6 и IGF-1. Было продемонстрировано, что в линиях клеток IL-6 и IGF-1 повышают активность теломеразы посредством AKT-опосредованного фосфорилирования hTERT без изменения экспрессии hTERT на уровне мРНК или белка [1], что указывает на то, что этот механизм может применяться для поддержания TL.

Недавняя работа Фахи и его коллег [51] показали, что эпигенетический возраст можно обратить вспять с помощью клинического протокола, направленного на регенерацию тимуса, и что это изменение сохранялось после прекращения лечения [8; 12].

Благодаря растущей области открытия эпигенетических лекарств [37], есть надежда, что юношеский иммунитет может быть восстановлен в пожилом возрасте.

1. Дальнейшие исследованя

Таким образом, наши результаты вышеизложенных исследований поощряют дальнейшее изучение потенциальной причинной связи TL с неблагоприятными исходами инфекционных заболеваний. Между тем необходимо выяснить биологические механизмы, посредством которых более короткий LTL может увеличить риск неблагоприятных исходов инфекций, посредством исследований на различных популяциях. Так же необходимо проделать дополнительную работу в этой области, чтобы действительно подтвердить причинную роль каждого из изменений хроматина, рассмотренных выше, причем конечной целью в этом контексте является сохранение иммунитета, а не увеличение продолжительности жизни как таковой.

## Список литературы

1. Akiyama, M. Cytokines modulate telomerase activity in a human multiple myeloma cell line // Cancer Research. 2002. Т. 62. № 13. – С. 3876-3882.

2. Beerman, I. Proliferation-Dependent Alterations of the DNA Methylation Landscape Underlie Hematopoietic Stem Cell Aging // Cell Stem Cell. 2013. Vol. 12. № 4. – P. 413-425.

3. Blasco, M. A. Telomere Shortening and Tumor Formation by Mouse Cells Lacking Telomerase RNA // Cell. 1997. Т. 91. № 1. – С. 25-34.

4. Boulias, K. An Epigenetic Clock Measures Accelerated Aging in Treated HIV Infection / K. Boulias, J. Lieberman, E.L. Greer – Текст : непосредственный. // Molecular Cell. 2016. Т. 62. № 2. – С. 153-155.

5. Harrison, D. E. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice // Nature. 2009. Т. 460. № 7253. – С. 392-395.

6. Ju, Z. Telomere dysfunction induces environmental alterations limiting hematopoietic stem cell function and engraftment // Nature Medicine. 2007. Т. 13. № 6. – С. 742-747.

7. López-Otín, C. The Hallmarks of Aging // Cell. 2013. Т. 153. № 6. – С. 1194-1217.

8. Lu, A. T. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan // Aging (Albany NY). 2019. Vol. 11. № 2. – P. 303.

9. Van Ziffle, J. A. G. Telomere length in subpopulations of human hematopoietic cells / J.A.G. Van Ziffle, G.M. Baerlocher, P.M. Lansdorp – Текст : непосредственный. // Stem Cells (Dayton, Ohio). 2003. Т. 21. № 6. – С. 654-660.

10. Visvikis-Siest, S. The future of telomere length in personalized medicine / S. Visvikis-Siest – Text : direct // Frontiers in Bioscience. 2018. Vol. 23. № 9. – P. 1628-1654.

11. Horvath, S. DNA methylation age of human tissues and cell types / S. Horvath – Текст : непосредственный. // Genome Biology. 2013. Т. 14. № 10. – С. 3156.

12. Levine, M. E. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan // Aging (Albany NY). 2018. Т. 10. № 4. – С. 573-591.

13. Sanchez-Vazquez, R. Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease // Aging (Albany NY). 2021. Т. 13. № 1. – С. 1-15.

14. Smirnova, T. [Telomere length in the population of long-lived persons of North-West region of Russia] // Tsitologiia. 2012. Т. 54. – С. 439-45.

15. Tian, S. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer // Journal of Thoracic Oncology. 2020. Т. 15. № 5. – С. 700-704.

16. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19 | Nature Medicine. – URL: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0944-y (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

17. Age Related Changes in 5‐methylcytosine Content in Human Peripheral Leukocytes and Placentas: an HPLC‐based Study - Fuke - 2004 - Annals of Human Genetics - Wiley Online Library. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1529-8817.2004.00081.x (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

18. Age-associated DNA methylation changes in naive CD4+ T cells suggest an evolving autoimmune epigenotype in aging T cells | Epigenomics. – URL: https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/epi-2016-0143 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

19. Age-related profiling of DNA methylation in CD8+ T cells reveals changes in immune response and transcriptional regulator genes | Scientific Reports. – URL: https://www.nature.com/articles/srep13107 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

20. Age-related variations in the methylome associated with gene expression in human monocytes and T cells | Nature Communications. – URL: https://www.nature.com/articles/ncomms6366 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

21. Aging immunity may exacerbate COVID-19 | Science. – URL: https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abb0762 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

22. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites | Genome Biology. – URL: https://link.springer.com/article/10.1186/gb-2014-15-2-r24 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

23. Altered circulatory levels of miR-128, BDNF, cortisol and shortened telomeres in patients with type 2 diabetes and depression | SpringerLink. – URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-020-01486-9 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

24. Altered IL-7Rα expression with aging and the potential implications of IL-7 therapy on CD8+ T-cell immune responses | Blood | American Society of Hematology. – URL: https://ashpublications.org/blood/article/107/7/2855/132096/Altered-IL-7R-expression-with-aging-and-the (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

25. An Integrative Multi-scale Analysis of the Dynamic DNA Methylation Landscape in Aging | PLOS Genetics. – URL: https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004996 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

26. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older - The Lancet. – URL: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)12384-7/fulltext (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

27. Cellular senescence as a potential mediator of COVID‐19 severity in the elderly - Nehme - 2020 - Aging Cell - Wiley Online Library. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acel.13237 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

28. Chromatin Architecture, CCCTC-Binding Factor, and V(D)J Recombination: Managing Long-Distance Relationships at Antigen Receptor Loci | The Journal of Immunology | American Association of Immunologists. – URL: https://journals.aai.org/jimmunol/article/190/10/4915/86053 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

29. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network. – URL: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2761044 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

30. Disease states associated with telomerase deficiency appear earlier in mice with short telomeres | The EMBO Journal. – URL: https://www.embopress.org/doi/full/10.1093/emboj/18.11.2950 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

31. DNA Methylation and Immune Cell Markers Demonstrate Evidence of Accelerated Aging in Patients with Chronic Hepatitis B Virus or Hepatitis C Virus, with or without Human Immunodeficienct Virus Co-infection | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic. – URL: https://academic.oup.com/cid/article/73/1/e184/5904184?login=false (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

32. DNA repair and the immune system: From V(D)J recombination to aging lymphocytes - Rivera‐Munoz - 2007 - European Journal of Immunology - Wiley Online Library. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.200737396 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

33. Donor telomere length and causes of death after unrelated hematopoietic cell transplantation in patients with marrow failure | Blood | American Society of Hematology. – URL: https://ashpublications.org/blood/article/131/21/2393/37104/Donor-telomere-length-and-causes-of-death-after (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

34. Down-Regulation of IL-7Rα Expression in Human T Cells via DNA Methylation1 | The Journal of Immunology | American Association of Immunologists. – URL: https://journals.aai.org/jimmunol/article/178/9/5473/74319 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

35. Effects of Telomerase and Telomere Length on Epidermal Stem Cell Behavior | Science. – URL: https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1115025 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

36. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore | Coronavirus (COVID-19) | JAMA | JAMA Network. – URL: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762688 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

37. Epigenetic drug discovery: breaking through the immune barrier | Nature Reviews Drug Discovery. – URL: https://www.nature.com/articles/nrd.2016.185 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

38. Epigenomic drivers of immune dysfunction in aging - Keenan - 2019 - Aging Cell - Wiley Online Library. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acel.12878 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

39. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs | Nature. – URL: https://www.nature.com/articles/33345 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

40. Genome-wide DNA methylation profiling of peripheral blood reveals an epigenetic signature associated with severe COVID-19 | Journal of Leukocyte Biology | Oxford Academic. – URL: https://academic.oup.com/jleukbio/article/110/1/21/6884634?login=false (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

41. HIV-1 Infection Accelerates Age According to the Epigenetic Clock | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic. – URL: https://academic.oup.com/jid/article/212/10/1563/2459212 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

42. HIV‐associated chronic immune activation - Paiardini - 2013 - Immunological Reviews - Wiley Online Library. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imr.12079 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

43. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19 | Science Immunology. – URL: https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciimmunol.abd1554 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

44. Increased p53 activity does not accelerate telomere‐driven ageing | EMBO reports. – URL: https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/sj.embor.7400667 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

45. Intercellular telomere transfer extends T cell lifespan | bioRxiv. – URL: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.09.331918v1.abstract (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

46. Interleukin-7 mediates the homeostasis of naïve and memory CD8 T cells in vivo | Nature Immunology. – URL: https://www.nature.com/articles/ni1100\_426 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

47. Intra-individual Change Over Time in DNA Methylation With Familial Clustering | Genetics and Genomics | JAMA | JAMA Network. – URL: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/182138 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

48. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia | Nature Communications. – URL: https://www.nature.com/articles/s41467-020-17292-4 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

49. Molecular Mechanisms Involved in the Aging of the T-cell Immune R...: Ingenta Connect. – URL: https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cg/2012/00000013/00000008/art00001 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

50. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS‐CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways - Ding - 2004 - The Journal of Pathology - Wiley Online Library. – URL: https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1560 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

51. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans - Fahy - 2019 - Aging Cell - Wiley Online Library. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acel.13028 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

52. Shorter leukocyte telomere length is associated with adverse COVID-19 outcomes: A cohort study in UK Biobank - eBioMedicine. – URL: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00278-4/fulltext (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

53. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer | EMBO Molecular Medicine. – URL: https://www.embopress.org/doi/full/10.1002/emmm.201200245 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

54. Telomerase Mutations in Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis | NEJM. – URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa066157 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

55. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies | Journal of Cell Biology | Rockefeller University Press. – URL: https://rupress.org/jcb/article/216/4/875/52195/Telomere-driven-diseases-and-telomere-targeting (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

56. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond | Nature Reviews Genetics. – URL: https://www.nature.com/articles/nrg1656 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

57. The chromatin accessibility signature of human immune aging stems from CD8+ T cells | Journal of Experimental Medicine | Rockefeller University Press. – URL: https://rupress.org/jem/article/214/10/3123/42246/The-chromatin-accessibility-signature-of-human (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

58. The telomere syndromes | Nature Reviews Genetics. – URL: https://www.nature.com/articles/nrg3246 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

59. Therapeutic effects of telomerase in mice with pulmonary fibrosis induced by damage to the lungs and short telomeres | eLife. – URL: https://elifesciences.org/articles/31299 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

60. Viruses | Free Full-Text | Telomere Dynamics in Immune Senescence and Exhaustion Triggered by Chronic Viral Infection. – URL: https://www.mdpi.com/1999-4915/9/10/289 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.