



Экспериментальные модели старения

Гаранин А. А.¹, Громова О. А.^{1,2}, Богачева Т. Е.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Иваново, Российская Федерация

² ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН),
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Старение — это результат сочетанных изменений во многих биологических процессах, которые связаны с нарушением функционального состояния у людей и повышают риск хронических патологий. Поскольку существует ряд непреодолимых трудностей в проведении клинических исследований на людях, приходится прибегать к экспериментальному моделированию ключевых признаков старения и связанных с ним патологий.

Однако все используемые модели старения далеко не совершенны, поскольку существует целый ряд факторов, которые не позволяют полностью сопоставить механизмы процесса старения у человека и животных. В этой статье приведены основные экспериментальные модели старения и определены их преимущества и недостатки в контексте потенциальных исследований.

Ключевые слова: старение; экспериментальные модели; возрастные патологии

Для цитирования:

Гаранин А. А., Громова О. А., Богачева Т. Е. Экспериментальные модели старения. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(4):17–21. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-4-17-21>. EDN: VMQTRD

Поступила: 29.10.2024. **В доработанном виде:** 30.11.2024. **Принята к печати:** 15.12.2024. **Опубликована:** 30.12.2024.

Experimental models of aging

Alexey A. Garanin¹, Olga A. Gromova^{1,2}, Tatiana E. Bogacheva¹

¹ Ivanovo State Medical University of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

² Federal Research Center "Computer Science and Control", RAS, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aging is the result of combined changes in many biological processes that are associated with impaired functional status in humans and increase the risk of chronic pathologies. Since there are a number of insurmountable difficulties in conducting clinical studies on humans, it is necessary to resort to experimental modeling of key signs of aging and associated pathologies.

However, all the used models of aging are far from perfect, since there are a number of factors that do not allow a full comparison of the mechanisms of the aging process in humans and animals. This article presents the main experimental models of aging and determines their advantages and disadvantages in the context of potential studies.

Keywords: aging; experimental models; age-related pathologies

For citations:

Garanin AA, Gromova OA, Bogacheva TE. Experimental models of aging. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(4):17–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-4-17-21>. EDN: VMQTRD

Received: 29.10.2024. **Revision received:** 30.11.2024. **Accepted:** 15.12.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

Старение — это результат сочетанных изменений во многих биологических процессах, которые связаны с нарушением функционального состояния у людей и повышают риск хронических патологий (диабета, онкологических, дегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний). В ряде исследований были обозначены некоторые биологические процессы, которые приводят к старению: отсутствие протеостаза, нестабильность генома, укорочение теломер, нарушение восприятия питательных веществ, митохондриальные нарушения,

клеточное старение, нарушения в работе стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации. Признаки старения были классифицированы по трём основным пунктам: возникает при нормальном старении; экспериментальная индукция увеличивает темпы старения; а экспериментальное подавление снижает темпы старения [1].

Большое количество упомянутых характеристик и их возможные взаимодействия затрудняют поиск механизмов, ответственных за старение, их изучение и, прежде всего, их предотвращение или подавление. Существует несколько факторов, усложняющих ис-

следования. Изучение процесса старения у людей сопряжено с рядом сложностей из-за продолжительности этого процесса, поэтому клинические исследования на людях имеют существенные недостатки. В первом случае приходится сталкиваться с трудностью поддержания оптимальной продолжительности исследования и его непрерывности. Во втором случае влияет значительное количество факторов, которые меняются с течением времени (социальные условия, питание, физическая активность и т. д.) [2]. Чтобы минимизировать влияние этих факторов на исследование, существует ряд экспериментальных моделей: системы *in vitro*, организмы беспозвоночных и позвоночных, а также лабораторные животные.

Однако исследования на экспериментальных моделях имеют ряд недостатков. Несмотря на то, что кривые продолжительности жизни имеют сходную форму для разных видов, они в большинстве случаев существенно различаются по интервалам [3]. Помимо этого, теоретические кривые объективно не способны продемонстрировать фактическое состояние здоровья [4] и степень взаимосвязи возраста с изменениями в конкретных тканях и органах. Так, в недавнем исследовании были показаны сложности изучения возрастной потери массы и функции скелетных мышц [5] и дегенеративных заболеваний [6] на моделях с использованием мышей, учитывая доказательства того, что эти два процесса старения значительно отличаются от таковых у людей.

Исходя из приведённого выше, исследования старения в приоритете должны проводиться на организмах, которые способны на самопроизвольное старение и которые могут быть изменены для индукции или подавления интересующих признаков.

Экспериментальные модели *in vitro* / *In vitro experimental models*

Органоиды, иПСК и клеточные линии / Organoids, iPSCs and cell lines. Клеточные линии — это экспериментальная система, которая позволяет изучать механизмы жизнедеятельности клетки и изменять их *in vitro*. Существуют данные о том, что такие системы могут сталкиваться с двумя типами старения: репликативным [7] и старению по окислительно-нитрозативному типу [8]. Поскольку в настоящее время ведутся активные исследования с изменением и настройкой всевозможных параметров для конкретных исследовательских моделей (изменения генома, условий культивирования и пр.), это делает возможным изучение различных клеточных механизмов, принимающих непосредственное участие в процессе старения [9].

Индуктированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК) в настоящее время широко используют в исследованиях механизмов старения [10]. Существуют определённые сложности при создании подобных культур, однако они являются наиболее

предпочтительными, поскольку состоят фактически из модифицированных соматических клеток, которые в свою очередь можно получить от здоровых людей или людей с различными патологиями, в частности иПСК могут быть применены для лечения пациентов со склеротическими заболеваниями [10], болезнью Альцгеймера [11] и болезнью Паркинсона [12].

Тем не менее получение достоверных данных о старении и расширение понимания причин и механизмов старения организма в целом существенно лимитированы в связи с невозможностью изучения на моделях клеточных линий индуцированных старением изменений в тканях и органах. Однако всё ещё возможно получить необходимые данные путём использования органоидов, ассоциированных с конкретными исследуемыми объектами.

Так, органоиды уже используют в регенеративной медицине, а с недавнего времени существует большой потенциал использования органоидов в исследованиях механизмов старения [13], поскольку они обладают необходимыми для исследования молекулярными механизмами старения: гиперметилическое ДНК [14] и синтез интерстициального матрикса [15] с последующим гликированием.

Дрожжи / Yeast. Дрожжи используют в качестве модели старения с 1959 года [16]. Существуют исследования с целым рядом различных видов дрожжей, однако наиболее распространённый исследовательский штамм — *Saccharomyces cerevisiae*, геном которого полностью секвенирован [17]. Механизмы старения клетки этого микроорганизма с двухчасовым жизненным циклом развиваются и по репликативной, и по хронологической моделям [18, 19], опосредованные различными клеточно-молекулярными путями. Дальнейшее исследование привело к обнаружению генетически стойкой связи процессов метаболизма и старения, связанной с Sir-2 NAD-зависимой гистондеацетилазой.

Тем не менее несмотря на простоту культивирования и ряд других несомненных приоритетных особенностей моделирования процессов старения на штаммах одноклеточных организмов, всё ещё остаётся невозможным получение экспериментальных данных о механизмах старения конкретных тканей и органов в контексте организма человека. Однако данная экспериментальная модель подходит для доклинических исследований субстанций, предположительно индуцирующих или подавляющих старение.

Экспериментальные модели беспозвоночных / *Experimental models of invertebrates*

***Caenorhabditis elegans*.** Среди беспозвоночных организмов одним из наиболее используемых в моделировании процессов старения является *Caenorhabditis elegans* [20] со средней длиной жизненного цикла в 15 суток и способностью адаптироваться к изменениям

факторов окружающей среды в виде состояния диапаузы. В таком состоянии замедляется метаболизм, процессы окисления и, соответственно, старение; а при выходе из него способны восстанавливать все свои функции и продолжать нормальную жизнедеятельность.

Преимуществом для моделирования старения на этом организме является наличие сходства с тканями и органами человека, в том числе и в выполняемых ими функциях. Так, было показано наличие совпадающих механизмов старения у человека и нематоды *C. elegans* по типу саркопении и нейродегенеративных изменений.

При этом данная модель далеко не совершенна для оценки взаимосвязи механизмов старения у исследуемого организма и человека вследствие эволюционных различий и радикальных различий в ключевых процессах жизнедеятельности.

Drosophila melanogaster. *Drosophila melanogaster* используют в качестве модели старения уже 107 лет, в течение этого периода было установлено, что продолжительность жизни этого организма зависит от количества и качества пищи, а также от температуры окружающей среды (~60 суток при нормальных условиях) [21]. Подобно *C. elegans*, способна входить в состояние диапаузы.

У *D. melanogaster* наблюдаются сходные с человеком механизмы старения как на уровне физиологии, так и на биохимическом уровне, в том числе происходит изменение метаболизма некоторых белков (гликирование) [22].

Основным преимуществом данной модели является возможность исследования генетических механизмов старения, поскольку за широкий период использования этого организма в качестве экспериментальной модели были полностью секвенированы его геном, более половины которого соотносится с генами млекопитающих [23].

Хотя подобные модели позволили достичь значительного расширения знаний о генетических механизмах старения, нельзя полностью игнорировать радикальные структурные различия *D. melanogaster* и млекопитающих, в частности человека. Из этого следует, что необходимы более совершенные модели для изучения.

Экспериментальные модели позвоночных / Experimental models of vertebrates

Рыба/Fish. Рыбу вида *Danio rerio* с циклом жизни от двух до трёх лет в основном используют в качестве экспериментальной модели функционального и физиологического старения [24].

Основное преимущество данной модели, как и в случае с *D. melanogaster* — возможность исследования генетических механизмов старения вследствие своего консервативного и легко изменяемого в экспериментальных условиях генома. В частности, в настоящее время активно проводят исследования, связанные с различными нейродегенеративными патологиями [25].

Грызуны / Rodents. Несмотря на то, что экспериментальных моделей грызунов достаточно большое количество, включающее различные виды лабораторных животных, предпочтение отдаётся моделированию на крысах и мышах [26].

Причиной этому послужило создание стандартизированных линий этих животных с модифицированным геномом, в том числе для изучения различных механизмов старения, связанных с нейродегенеративными патологиями и изменённым метаболизмом [27].

Цикл жизни мыши длится около трёх лет, при этом наблюдается достаточная степень физиологической схожести и схожести клеточных процессов с человеком для получения достоверных сведений [28].

При этом наблюдаются и значительные отличия в регуляции длины теломера, биосинтезе ДНК и иммунных процессах [29], а также в процессе метаболизма [30], что заставляет делать осторожные выводы при оценке экспериментальных данных, полученных на данной модели.

Выводы / Conclusions

Большинство экспериментальных моделей старения было создано с учётом наличия сходных механизмов старения и механизмов развития возрастных патологий у человека и животных, что позволяет получать достоверные данные при исследованиях как самих механизмов, так и субстанций, потенциально их подавляющих. При этом следует отметить, что несмотря на все преимущества экспериментального моделирования старения, существует целый ряд недостатков воспроизводимых моделей, связанных с наличием принципиальных различий в ключевых клеточных и генетических механизмах у человека и экспериментальных животных, которые накладывают ряд ограничений либо на планирование исследования, либо на уже полученные исследовательские данные, поэтому следует учитывать эти факторы и особенности при транслировании их на человека. Из этого следует, что поиск более совершенных экспериментальных моделей старения для получения достоверных данных изучения механизмов старения и скрининга лекарственных веществ — крайне перспективное направление дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' participation

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гаранин Алексей Алексеевич — ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alexgaranin@icloud.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6673-554X>

Alexey A. Garanin — Assistant Professor, Chair of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: alexgaranin@icloud.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6673-554X>

Громова Ольга Алексеевна — д. м. н, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация; в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

РИНЦ SPIN-код: 6317-9833

Olga A. Gromova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation; Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

RSCI SPIN code: 6317-9833

Богачева Татьяна Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

Tatiana E. Bogacheva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

Список литературы / References

1. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194-217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
2. Moffitt TE, Belsky DW, Danese A, et al. The Longitudinal Study of Aging in Human Young Adults: Knowledge Gaps and Research Agenda. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Feb;72(2):210-215. doi: 10.1093/gerona/glw191.
3. Mitchell SJ, Scheibye-Knudsen M, Longo DL, de Cabo R. Animal models of aging research: implications for human aging and age-related diseases. *Annu Rev Anim Biosci*. 2015;3:283-303. doi: 10.1146/annurev-animal-022114-110829.
4. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, et al. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 3;75(8):919-930. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.062.
5. Larsson L, Degens H, Li M, et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev*. 2019 Jan 1;99(1):427-511. doi: 10.1152/physrev.00061.2017.

6. Burns TC, Li MD, Mehta S, et al. Mouse models rarely mimic the transcriptome of human neurodegenerative diseases: A systematic bioinformatics-based critique of preclinical models. *Eur J Pharmacol*. 2015 Jul 15;759:101-17. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.021.
7. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961 Dec;25:585-621. doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6.
8. Toussaint O, Medrano EE, von Zglinicki T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. *Exp Gerontol*. 2000 Oct;35(8):927-45. doi: 10.1016/s0531-5565(00)00180-7.
9. Phipps SM, Berletch JB, Andrews LG, Tollefsbol TO. Aging cell culture: methods and observations. *Methods Mol Biol*. 2007;371:9-19. doi: 10.1007/978-1-59745-361-5_2.
10. Liu GH, Ding Z, Izpisua Belmonte JC. iPSC technology to study human aging and aging-related disorders. *Curr Opin Cell Biol*. 2012 Dec;24(6):765-74. doi: 10.1016/j.ccb.2012.08.014.

11. Machairaki V. Human Pluripotent Stem Cells as In Vitro Models of Neurodegenerative Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1195:93-94. doi: 10.1007/978-3-030-32633-3_13.
12. Miller JD, Ganat YM, Kishinevsky S, et al. Human iPSC-based modeling of late-onset disease via progerin-induced aging. *Cell Stem Cell.* 2013 Dec 5;13(6):691-705. doi: 10.1016/j.stem.2013.11.006.
13. Hu JL, Todhunter ME, LaBarge MA, Gartner ZJ. Opportunities for organoids as new models of aging. *J Cell Biol.* 2018 Jan 2;217(1):39-50. doi: 10.1083/jcb.201709054.
14. Lewis SK, Nachun D, Martin MG, et al. DNA Methylation Analysis Validates Organoids as a Viable Model for Studying Human Intestinal Aging. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2020;9(3):527-541. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.11.013.
15. Birch HL. Extracellular Matrix and Ageing. *Subcell Biochem.* 2018;90:169-190. doi: 10.1007/978-981-13-2835-0_7.
16. Mortimer RK, Johnston JR. Life span of individual yeast cells. *Nature.* 1959 Jun 20;183(4677):1751-2. doi: 10.1038/1831751a0.
17. Goffeau A, Barrell BG, Bussey H, et al. Life with 6000 genes. *Science.* 1996 Oct 25;274(5287):546, 563-7. doi: 10.1126/science.274.5287.546.
18. Longo VD. Mutations in signal transduction proteins increase stress resistance and longevity in yeast, nematodes, fruit flies, and mammalian neuronal cells. *Neurobiol Aging.* 1999 Sep-Oct;20(5):479-86. doi: 10.1016/s0197-4580(99)00089-5.
19. Longo VD, Shadel GS, Kaeberlein M, Kennedy B. Replicative and chronological aging in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Metab.* 2012 Jul 3;16(1):18-31. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.002.
20. Mack HID, Heimbucher T, Murphy CT. The nematode *Caenorhabditis elegans* as a model for aging research. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2018;(27):3-13. doi: 10.1016/j.ddmod.2018.11.001.
21. Loeb J, Northrop JH. Is There a Temperature Coefficient for the Duration of Life? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1916 Aug;2(8):456-7. doi: 10.1073/pnas.2.8.456.
22. Jacobson J, Lambert AJ, Portero-Otín M, et al. Biomarkers of aging in *Drosophila*. *Aging Cell.* 2010 Aug;9(4):466-477. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00573.x.
23. Taormina G, Ferrante F, Vieni S, et al. Longevity: Lesson from Model Organisms. *Genes (Basel).* 2019 Jul 9;10(7):518. doi: 10.3390/genes10070518.
24. Gilbert MJ, Zerulla TC, Tierney KB. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model for the study of aging and exercise: physical ability and trainability decrease with age. *Exp Gerontol.* 2014 Feb;50:106-13. doi: 10.1016/j.exger.2013.11.013.
25. Mullins MC, Nüsslein-Volhard C. Mutational approaches to studying embryonic pattern formation in the zebrafish. *Curr Opin Genet Dev.* 1993 Aug;3(4):648-54. doi: 10.1016/0959-437x(93)90102-u.
26. Daya A, Donaka R, Karasik D. Zebrafish models of sarcopenia. *Dis Model Mech.* 2020 Mar 30;13(3):dmm042689. doi: 10.1242/dmm.042689.
27. Gorbunova V, Bozzella MJ, Seluanov A. Rodents for comparative aging studies: from mice to beavers. *Age.* 2008;(30):111-119.
28. Yamaza H, Komatsu T, Chiba T, et al. A transgenic dwarf rat model as a tool for the study of calorie restriction and aging. *Exp Gerontol.* 2004 Feb;39(2):269-72. doi: 10.1016/j.exger.2003.11.001.
29. Ackert-Bicknell CL, Anderson LC, Sheehan S, et al. Aging Research Using Mouse Models. *Curr Protoc Mouse Biol.* 2015 Jun 1;5(2):95-133. doi: 10.1002/9780470942390.mo140195.
30. Giacomello E, Crea E, Torelli L, et al. Age Dependent Modification of the Metabolic Profile of the Tibialis Anterior Muscle Fibers in C57BL/6J Mice. *Int J Mol Sci.* 2020 May 30;21(11):3923. doi: 10.3390/ijms21113923.