

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ДЛИНУ ТЕЛОМЕР

THE EFFECT OF PLANT EXTRACTS ON TELOMERE LENGTH

A. Alkhaddur

Summary. The effect of the role of free radicals and inflammatory factors on the biological factors that contribute to telomere length changing, and consequently the effect of phytochemicals as reducing free radical levels and levels of inflammatory factors (especially cytokines) on telomere lengths was discussed. Human lymphocytes were cultured in the presence of extracts (grape seeds, pomegranate, garlic), where the cultivation process was repeated three times (each time 72 h). The effect of the role of oxidative stress and inflammatory factors on the biological factors that contribute to telomere length shortening, and consequently the effect of phytochemicals as reducing free radical levels and levels of inflammatory factors (especially cytokines) on telomere lengths was discussed. The results showed an increase in telomere lengths in lymphocytes by (3–5) times compared to the control after applying grape seed extract (1,2%, 2,4%), while both pomegranate and garlic extracts had no effect. In the same context, pomegranate and grape seed extracts significantly reduce the intensity of chemiluminescence in human cells compared with the control. Therefore, it was linked between the concentrations of free radicals after applying grape seed extract and telomere lengths.

Keywords: phytochemicals compounds, telomere length, free radicals, chemiluminescence.

Альхаддур Азиз

Аспирант, Южный федеральный университет
azikhaddour5@gmail.com

Аннотация. Рассмотрено влияние растительных экстрактов на уровень свободно-радикальных процессов и относительную длину теломерной ДНК в культивируемых клетках крови человека. Лимфоциты человека культивировали в присутствии экстрактов виноградных косточек, граната или чеснока. Выявлено увеличение длины теломер в лимфоцитах по сравнению с контролем после применения экстракта виноградных косточек (1,2%, 2,4%). При этом установлено значимое снижение интенсивности хемилюминесценции по сравнению с контролем. Таким образом, установлена связь между концентрацией свободных радикалов после применения экстракта виноградных косточек и длиной теломер.

Ключевые слова: фитохимические соединения, длина теломер, свободные радикалы, хемилюминесценция.

Введение

Факторы окружающей среды, питания и образа жизни, а также наследственные изменения генов могут влиять на скорость старения человека. Известно несколько факторов, влияющих на темпы клеточного старения, включая окислительный стресс, воспаление, митохондриальную дисфункцию, антиоксиданты, укорочение теломер и генные мутации. Потеря длины теломер связана с нарушением клеточного деления и старением клеток. Окислительный стресс и воспаление могут влиять на скорость изменения длины теломер [1]. Теломеры человека состоят из последовательности TTAGGG [1]. Теломеры помогают поддерживать стабильность хромосом во время мейоза, а также способствуют сегрегации хромосом.

По данным литературы известно, что в клеточных линиях человека теломеры обычно укорачиваются на 30–200 пар оснований в каждом раунде репликации ДНК [2]. Соматические клетки могут делиться, пока их теломер-

ная ДНК не уменьшится до пороговой длины, что приведет к необратимой остановке клеточного цикла, известной как «репликативное старение» [3–5]. Поддержание длины теломер возможно при функционировании теломеразы, которая состоит из двух частей: TERT (белок — обратная транскриптаза) и TERC (компонент теломеразной РНК) [6,7]. Каталитическая субъединица фермента теломеразы поддерживает длину теломер за счет добавления на конце теломерных повторов TTAGGG. TRF-2 (Фактор связывания теломерных повторов 2) необходим для поддержания теломер, прогрессирования клеточного цикла и защиты концов хромосом, чтобы избежать слияния хромосом [1, 8].

Показано, что антиоксидантные и противовоспалительные препараты могут замедлить процесс старения, уменьшая скорость укорочения теломер. С другой стороны, воспалительные факторы вызывают укорочение длины теломер за счет активации окислительных процессов. Согласно данным исследований, окислительный стресс и воспаление играют роль в укорочении теломер

Таблица 1. Концентрации добавленных растительных экстрактов

Экстракт растений	Концентрация
Гранат 1	1.2%
Гранат 2	2.4%
Виноградные косточки 1	1.2%
Виноградные косточки 2	2.4%
Чеснок 1	0.5%
Чеснок 2	1.2%

за счет снижения активности теломеразы и/или уровня TRF-2 [1]. Показано, что NF-κB и повышенная продукция провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6 и IFN-γ, вызывают укорочение теломер и начало старения в циркулирующих макрофагах [1,7,10,11].

Различные факторы транскрипции связываются с промотором TERT, который реагирует на различные сигналы и интегрирует эти разнообразные и динамические входные данные для определения результата экспрессии TERT [9]. В большинстве клеток ген TERT не активен. Тогда как ограниченная часть клеток, например, активированные лимфоциты и стволовые клетки, экспрессируют его в нужное время, в нужном месте и в нужном количестве.

Диета, по-видимому, оказывает значительное влияние на длину теломер. В клинических исследованиях на людях было показано, что антиоксиданты в рационе способствуют увеличению длины теломер [1]. Полифенолы представляют собой группу из более чем 8000 идентифицированных химических веществ, присутствующих во фруктах и овощах. Было доказано, что полифенолы облегчают различные возрастные расстройства, которые сопровождаются изменением длины теломер [12]. Было обнаружено, что полифенолы способствуют защитному действию против возрастных заболеваний, улучшая клеточную антиоксидантную защиту [13]. Фрукты (виноград, яблоки, груши, вишня, ягоды), чай, кофе, красное вино, крупы, сушеные бобы и шоколад содержат полифенолы, которые могут действовать как мощные антиоксиданты [14,15]. Было обнаружено, что в ответ на эти химические вещества происходит сверхэкспрессия антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза [16]. Полифенолы могут поддерживать активность клеток, влияя на AMPK [17], PI 3-k/AKT [18], и NF-κB [19] сигнальные пути [7].

Цель работы — исследовать влияние растительных экстрактов (граната, виноградных косточек, чеснока) на длину теломер в клетках здоровых людей.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 25 взрослых (20–30 лет) обоого пола (мужчины и женщины), выходцев из арабских стран (из Сирии, Египта, Ирака). Все добровольцы на момент сдачи крови были здоровы. Образцы крови были получены из локтевой вены в пробирки с гепарином и ЭДТА после соблюдения всех лабораторных стандартов безопасности в соответствии с биологической этикой и с согласия всех участников исследования.

Методы исследования

Приготовление растительных экстрактов (экстракт граната, экстракт виноградных косточек, экстракт чеснока) проводили согласно ранее описанным методикам [20].

Культура клеток

Использовали венозную кровь, взятую в пробирку с гепарином. Клетки выращивали при температуре 37 °C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ в 6 мл среды RPMI 1640 (Gibco, Thermo Fisher Scientific), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) (BioUnity), фитогемагглютинин (AVIKONTEX) (60 мкл), глутамин (100 мкл), ДМСО (OriGen) (10 мкл). В состав среды для культивирования вводили исследуемый растительный экстракт. Используемые концентрации экстрактов показаны в таблице 1.

Через 72 ч культивирования клеток получали осадки клеток (культуру клеток центрифугировали при 2,2 x 10³ об/мин в течение 10 мин). Клетки дважды пересевали, используя тот же состав питательной среды.

Анализ относительной длины теломерной ДНК

Выделение ДНК из культур клеток проводили по протоколу набора реагентов ДНК-сорб-AM (NextBio, Россия).

Таблица 2. Последовательность праймеров и зондов для ПЦР

Ген	Последовательность праймеров и зондов
ДНК теломер	F 5'- cgg-ttt-gtt-tgg-gtt-tgg-gtt-tgg-gtt-tgg-gtt-3' R5'- gcc-ttg-cct -tac-cct -tac-cct -tac-cct-tac-cct-tac-cct-3'
36B4	F 5'- cag-caa-gtg-gga-agg-tgt-aat-cc-3' R5'-ccc-att-cta -tca-tca-acg-ggt-aca-a- 3'

Таблица 3. Влияние экстрактов виноградных косточек, граната и чеснока на относительную длину теломер

	Контроль	Виноградные косточки		Гранат		Чеснок	
		1,2%	2,4%	1,2%	2,4%	0,5%	1,2%
T/S ± SD	2500±742	22854±70	21816±71	2297±560	1173 ± 79	1016± 514	1207±320
2 ^{-ΔΔCt}	1	4.7	3	0.8	0.1	0.1	0.4
P		0.005	0.01	0.8	0.2	0.1	0.1

Примечание: P — сравнение с контролем

Для определения относительной длины теломерной ДНК проводили ПЦР в реальном времени. Смесь для ПЦР включала dNTP 2,5 мМ, 10х буфер для ПЦР, MgCl₂ 25 мМ, ДНК-полимераза SynTaq 5 ЕД/мкл, dd H₂O, 10 пмоль/мкл каждой смеси праймеров, флуоресцентный зонд (SYBR Green) 10 пмоль/мкл. Последовательность использованных праймеров и зондов показана в таблице 2. Амплификацию проводили с использованием системы реального времени (Rotor-Gene Q, QIAGEN). Типичное время профиля для ядерного однокопийного гена 36B4: 1 цикл (95 °C/15 с), затем 40 циклов (95 °C/15 с, 57 °C/1 мин). Типичное время профиля теломер: 1 цикл (95 °C/10 мин), затем 50 циклов (95 °C/15 с, 58 °C/1 мин).

Для расчета относительной длины теломер определяли отношение T/S (T – Ct-показатели для теломерной ДНК, S — Ct-показатели для однокопийного гена). Отношение T/S рассчитывали как $[2^{Ct(\text{теломеры})} / 2^{Ct(36B4)}]^{-1} = 2^{-\Delta Ct}$. Относительное отношение T/S (T/S одного образца по отношению к T/S другого образца) составляет $2^{-(\Delta Ct1 - \Delta Ct2)} = 2^{-\Delta \Delta Ct}$ [21].

Анализ интенсивности свободно-радикальных процессов проводили путем измерения показателей люминол-зависимой хемилюминесценции на хемилюминесцентном анализаторе LUMAT LB953 (Berhold Technologies, Германия). Оценивали быструю вспышку хемилюминесценции (количество импульсов в секунду) и светосумму хемилюминесценции (количество световых импульсов за 100 секунд).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных об относительном уровне длины теломер ДНК проводили методом $2^{-\Delta \Delta Ct}$.

Этот метод показывает кратность изменения длины ДНК теломер образцов по сравнению с контролем. Для подтверждения статистически значимых различий между выборками использовали критерий Манна-Уитни. Для каждого варианта эксперимента определяли средние значения быстрой вспышки и светосуммы хемилюминесценции. Дискретные переменные сравнивали с использованием критерия Стьюдента.

Результаты

Экстракты виноградных косточек в обеих концентрациях (1,2%, 2,4%) увеличивают длину теломер в лимфоцитах человека по сравнению с контролем (таблица 3). С другой стороны, нет статистически значимого влияния экстрактов граната и чеснока на длину теломер в лимфоцитах человека по сравнению с контролем.

Экстракты виноградных косточек и граната в обеих концентрациях снижают концентрацию свободных радикалов в 1,5–3 раза по сравнению с контролем. Об этом свидетельствует уменьшение быстрой вспышки хемилюминесценции. Светосумма хемилюминесценции за 100 секунд также снижается, что зависит от соотношения концентрации свободнорадикальных молекул и активности антиоксидантной системы (табл. 4, 5).

С другой стороны, добавление экстракта чеснока в концентрации 0,5% или 1,2% к культуре клеток не влияет на показатели люминол-зависимой ХЛ (табл. 4,5).

Обсуждение

По нашим данным, экстракты граната и виноградных косточек, богатые полифенолами, снижают интен-

Таблица 4. Влияние растительных экстрактов на уровень быстрой вспышки люминолзависимой хемилюминесценции при длительном культивировании лимфоцитов периферической крови человека.

Вариант культивирования	Быстрая вспышка ХЛ, относительные единицы	p
Контроль	$2.7 \cdot 10^6 \pm 2.4 \cdot 10^5$	
Виноградные косточки (1,2%)	$1.7 \cdot 10^6 \pm 6.6 \cdot 10^4$	0.0007
Виноградные косточки (2,4%)	$1.4 \cdot 10^6 \pm 1.3 \cdot 10^5$	0.0001
Гранат (1,2%)	$1.5 \cdot 10^6 \pm 8.4 \cdot 10^4$	0.0001
Гранат (2,4%)	$1.1 \cdot 10^6 \pm 1.3 \cdot 10^5$	0.0001
Чеснок (0,5%)	$3.1 \cdot 10^6 \pm 1.3 \cdot 10^5$	0.1
Чеснок (1,2%)	$3.1 \cdot 10^6 \pm 2.0 \cdot 10^5$	0.3

Примечание: P- сравнение с контролем

Таблица 5. Влияние растительных экстрактов на уровень светосуммы люминолзависимой хемилюминесценции при длительном культивировании лимфоцитов периферической крови человека.

Вариант культивирования	Быстрая вспышка ХЛ, относительные единицы	p
Контроль	$5.9 \cdot 10^7 \pm 4.9 \cdot 10^6$	
Виноградные косточки (1,2%)	$4.0 \cdot 10^7 \pm 3 \cdot 10^6$	0.002
Виноградные косточки (2,4%)	$3.5 \cdot 10^7 \pm 3.8 \cdot 10^6$	0.0009
Гранат (1,2%)	$3.2 \cdot 10^7 \pm 3.1 \cdot 10^6$	0.0001
Гранат (2,4%)	$2.0 \cdot 10^7 \pm 2.4 \cdot 10^6$	0.0001
Чеснок (0,5%)	$6.4 \cdot 10^7 \pm 3.9 \cdot 10^6$	0.4
Чеснок (1,2%)	$6.3 \cdot 10^7 \pm 6.4 \cdot 10^6$	0.6

Примечание: P — сравнение с контролем

сивность вспышки и светосумму хемилюминесценции по сравнению с контролем, что означает снижение уровня свободных радикалов. Диеты с высоким содержанием полифенолов являются мощными антиоксидантами, которые работают как *in vitro*, так и *in vivo* [22]. В результате полифенольные соединения, такие как ресвератрол, кверцетин и куркумин, защищают от окислительного стресса; и могут способствовать увеличению продолжительности жизни [7,23]. Считается, что полифенолы с их антиоксидантным и противовоспалительным действием влияют на длину теломер и максимально предотвращают их укорочение [7]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс и возникающие в результате свободные радикалы играют ключевую роль в укорочении теломер за счет снижения активности фермента теломеразы [7]. Полифенолы могут предотвратить это, вызывая сверхэкспрессию антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза [7]. В нашем предыдущем исследовании мы изучали влияние растительных экстрактов на уровни экспрессии генов антиоксидантной системы (*NFE2L2*, *JUN*, *SOD1*), но данное исследование проводилось на клетках, культивируемых в течение 72 часов без пассажа. Мы обнаружили, что уровень транскрипции гена *SOD1* повышается в присутствии экстракта граната или виноградных косточек. В то же время уровень мРНК ге-

нов *NFE2L2* и *JUN* повышается только под действием высокой концентрации экстракта виноградных косточек (в печати).

Существует несколько механизмов, объясняющих, как увеличение количества свободных радикалов может привести к уменьшению длины теломер и как экстракты виноградных косточек могут поддерживать и увеличивать длину теломер:

1. Свободные радикалы индуцируют окисление ТTAGGG и продукцию 8-OHdG (8-oxo-dG) [24], который может ускорять укорочение теломер за счет ингибирования связывания защитных белков шелтерина [25]. В культивируемых клетках человека растительный полифенол транс-ресвератрол (транс-3,4',5'-тригидроксистерилбен) способствует синтезу глутатиона и снижает продукцию АФК [26,27]. Ингибирование укорочения теломер, повышенная активность СОД, меньшее окислительное повреждение ДНК с меньшей выработкой 8-OHdG наблюдались в клетках, обработанных транс-ресвератролом [25].
2. Свободные радикалы могут повредить белок Nth1, который отвечает за восстановление окислительных повреждений ДНК. Нарушение функционирования этого белка приводит к сокраще-

нию длины теломер, однако полифенолы могут уменьшать этот эффект [1,28].

3. Молекулярные механизмы действия полифенольных соединений связаны с влиянием на ряд сигнальных путей [7,29]. Сигнальный путь ядерного фактора NF- κ B играет критическую роль в процессе воспаления. Продолжающаяся активация провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин IL-6 и фактор некроза опухоли TNF- α) является одним из наиболее важных изменений в процессе старения. Исследования показывают, что окислительный стресс и воспаление могут укорачивать теломеры, в том числе за счет увеличения экспрессии MIR-146 [30]. Наше исследование уровня экспрессии генов воспалительных цитокинов показало, что экстракт виноградных косточек (1,2%) снижает уровень экспрессии гена IL6 в 100 раз по сравнению с контролем [31]. Можно предположить, что экстракт виноградных косточек, изменяя активность синтеза цитокинов, может влиять на общий уровень свободнорадикальных процессов в клетке и, соответственно, на длину теломер.
4. Увеличение длины теломер происходит за счет активации сигнального пути PI-3K/Akt, что может усиливать активацию фермента теломеразы. Было показано, что повышенные уровни АФК, воспалительного цитокина, могут инактивиро-

вать сигнальный путь PI-3K/Akt и ингибировать теломеразу. Полифенольные вещества могут активировать фосфоинозитид-3-киназу (PI3-k)/AKT и мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) [32]. Кроме того, фенольные соединения (особенно ресвератрол) стимулируют гены сиртуина [32].

5. Повышенный уровень свободных радикалов и провоспалительных цитокинов может увеличить продукцию miR-19, которая ингибирует SIRT1, что приводит к укорочению теломер [1,33]. Восстановление экспрессии TERT с помощью ингибитора miR-195 может способствовать репрограммированию стареющих клеток [34]. SIRT1 активируется полифенолами [35,36]. Полифенолы также индуцируют сверхэкспрессию SIRT1, что помогает защитить клетки от окислительного стресса [37,38]. Хотя механизм, с помощью которого полифенолы повышают уровень SIRT1 *in vivo*, неизвестен, это может быть связано с их антиоксидантными свойствами, поскольку окислительный стресс снижает уровни мРНК SIRT1 [37,38].

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что экстракт виноградных косточек (1,2%, 2,4%) снижает концентрацию свободных радикалов по сравнению с контролем, что способствует увеличению длины теломер в лимфоцитах человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prasad K.N., Wu M., and Bondy S.C. Telomere shortening during aging: Attenuation by antioxidants and anti-inflammatory agents. *Mech Ageing Dev* 2017; 164: 61–6.
2. Koliada A.K., Krasnenkov D.S., and Vaiserman A.M. Telomeric aging: mitotic clock or stress indicator? *Front Genet* 2015; 6: 82.
3. Victorelli S. and Passos J.F. Telomeres and cell senescence-size matters not. *EBioMedicine* 2017; 21: 14–20.
4. Benarroch-Popivker D., Pisano S., Mendez-Bermudez A., Lototska L., Kaur P., Bauwens S., et al. TRF2-mediated control of telomere DNA topology as a mechanism for chromosome-end protection. *Mol Cell* 2016; 61: 274–86.
5. Kaewtunjai N., Wongpoomchai R., Imsumran A., Pompimon W., Athipornchai A., Suksamrarn A., et al. Ginger extract promotes telomere shortening and cellular senescence in A549 lung cancer cells. *ACS omega* 2018; 3: 18572–81.
6. Blackburn E.H. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS Lett* 2005; 579: 859–62.
7. Maleki M., Khelghati N., Alemi F., Bazdar M., Asemi Z., Majidinia M., et al. Stabilization of telomere by the antioxidant property of polyphenols: Anti-aging potential. *Life Sci* 2020; 118341.
8. Hanaoka S., Nagadoi A., and Nishimura Y. Comparison between TRF2 and TRF1 of their telomeric DNA-bound structures and DNA-binding activities. *Protein Sci* 2005; 14: 119–30.
9. Liu T., Yuan X., and Xu D. Cancer-specific telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations: biological and clinical implications. *Genes (Basel)* 2016; 7: 38.
10. Zhang J., Rane G., Dai X., Shanmugam M.K., Arfuso F., Samy R.P., et al. Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. *Ageing Res Rev* 2016; 25: 55–69.
11. Zuo L., Prather E.R., Stetskiy M., Garrison D.E., Meade J.R., Peace T.I., et al. Inflammaging and oxidative stress in human diseases: from molecular mechanisms to novel treatments. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4472.
12. Balan E., Decottignies A., and Deldicque L. Physical activity and nutrition: two promising strategies for telomere maintenance? *Nutrients* 2018; 10: 1942.
13. Reinisalo M., Kårlund A., Koskela A., Kaarniranta K., and Karjalainen R.O. Polyphenol stilbenes: molecular mechanisms of defence against oxidative stress and aging-related diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015.
14. Mena F., Mena A., and Tréton J. Polyphenols against skin aging. In: *Polyphenols in Human Health and Disease*. Elsevier, 2014. 819–30.
15. Pandey K.B. and Rizvi S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2: 270–8.

16. Shen Y., Zhang H., Cheng L., Wang L., Qian H., and Qi X. In vitro and in vivo antioxidant activity of polyphenols extracted from black highland barley. *Food Chem* 2016; 194: 1003–12.
17. Menendez J.A. and Joven J. Energy metabolism and metabolic sensors in stem cells: the metabostem crossroads of aging and cancer. *Oxidative Stress Inflamm Non-communicable Dis Mech Perspect Ther* 2014; 117–40.
18. Majidinia M., Reiter R.J., Shakouri S.K., and Yousefi B. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing. *Ageing Res Rev* 2018; 47: 198–213.
19. Zhang G., Li J., Purkayastha S., Tang Y., Zhang H., Yin Y., et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH. *Nature* 2013; 497: 211–6.
20. Альхаддур А., Машкина Е.В. Влияние растительных экстрактов на уровень свободно радикальных процессов в клетках человека. *Авиакосмическая и экологическая медицина* 2021; 55: 67–72.
21. Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e47–e47.
22. Amić D., Davidović-Amić D., Bešlo D., and Trinajstić N. Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids. *Croat Chem acta* 2003; 76: 55–61.
23. Salehi A., Emami S., Keighobadi M., and Mirzaei H. An overview of the effects of polyphenols on cardiac mitochondrial function. *J Maz Univ Med Sci* 2019; 28: 211–24.
24. Rhee D.B., Ghosh A., Lu J., Bohr V.A., and Liu Y. Factors that influence telomeric oxidative base damage and repair by DNA glycosylase OGG1. *DNA Repair (Amst)* 2011; 10: 34–44.
25. Glade M.J. and Meguid M.M. A glance at . . . telomeres, oxidative stress, antioxidants, and biological aging. *Nutrition* 2015; 31: 1447.
26. Labinsky N., Csiszar A., Veress G., Stef G., Pacher P., Oroszi G., et al. Vascular dysfunction in aging: potential effects of resveratrol, an anti-inflammatory phytoestrogen. *Curr Med Chem* 2006; 13: 989–96.
27. Cavallaro A., Ainis T., Bottari C., and Fimiani V. Effect of resveratrol on some activities of isolated and in whole blood human neutrophils. *Physiol Res* 2003; 52: 555–62.
28. Vallabhaneni H., O'Callaghan N., Sidorova J., and Liu Y. Defective repair of oxidative base lesions by the DNA glycosylase Nth1 associates with multiple telomere defects. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003639.
29. Santangelo C., Vari R., Scazzocchio B., Di Benedetto R., Filesi C., and Masella R. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Ann Super di sanita* 2007; 43: 394.
30. Chung H.Y., Lee E.K., Choi Y.J., Kim J.M., Kim D.H., Zou Y., et al. Molecular inflammation as an underlying mechanism of the aging process and age-related diseases. *J Dent Res* 2011; 90: 830–40.
31. Mashkina E.V. and Alkhaddour A. The Effect of Phytochemical Extracts on Cytokine Gene Expression. *Curr Pharmacogenomics Pers Med (Formerly Curr Pharmacogenomics)* 2021; 18: 107–15.
32. Blagosklonny M.V. An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill. *Drug Discov Today* 2007; 12: 218–24.
33. Kondo H., Kim H.W., Wang L., Okada M., Millard R.W., Masuyama T., et al. Blockade of Senescence-associated MicroRNA-195 in Aged Skeletal Myoblasts Facilitates Reprogramming to Produce Induced Pluripotent Stem Cells. *Circulation* 2015; 132: A11791–A11791.
34. Kondo H., Kim H.W., Wang L., Okada M., Paul C., Millard R.W., et al. Blockade of senescence-associated micro RNA-195 in aged skeletal muscle cells facilitates reprogramming to produce induced pluripotent stem cells. *Aging Cell* 2016; 15: 56–66.
35. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y., Lamming D.W., Lavu S., Wood J.G., et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425: 191–6.
36. Hubbard B.P., Gomes A.P., Dai H., Li J., Case A.W., Considine T., et al. Evidence for a common mechanism of SIRT1 regulation by allosteric activators. *Science (80-)* 2013; 339: 1216–9.
37. Yamakuchi M., Ferlito M., and Lowenstein C.J. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 13421–6.
38. Sarubbo F., Esteban S., Miralles A., and Moranta D. Effects of resveratrol and other polyphenols on Sirt1: relevance to brain function during aging. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 126–36.

© Альхаддур Азиз (azikhaddour5@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»