

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра біотехнології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«АНАЛІЗ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ ДО КОРЕКЦІЇ
СТАНІВ В ГЕРОНТОЛОГІЇ ТА ГЕРІАТРІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 2 курсу
групи ПБтм23(1,10з)-01а
спеціальності: 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Промислова біотехнологія
Анастасія ПИСАРСЬКА

Керівник: Професор закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, д.б.н., проф. Ольга ФІЛІПЦОВА

Рецензент: Професор закладу вищої освіти кафедри
клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та
біологічної хімії, д.б.н., проф., Римма ЕРЬОМЕНКО

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена дослідженню сучасних біотехнологічних стратегій для профілактики та лікування захворювань, пов'язаних зі старінням, з акцентом на їхню потенційну значимість для системи охорони здоров'я в Україні. У роботі проаналізовано механізми старіння на молекулярному, клітинному та системному рівнях. Особливу увагу приділено характеристиці розвитку вікових захворювань, а також сучасним терапевтичним підходам до їхнього лікування, включаючи терапію стовбуровими клітинами, сенолітичну та сеноморфну терапію, генну терапію, антиоксидантні стратегії та фітотерапію. У рамках дослідження проведено оцінку доступності біотехнологічних методів в Україні. Робота підкреслює важливість раннього втручання та профілактики для забезпечення здорового старіння, а також необхідність інтегративного підходу до вивчення механізмів старіння. Отримані результати свідчать про значний потенціал сучасних біотехнологій для уповільнення старіння та зменшення захворюваності, однак для їхнього впровадження в Україні необхідні інвестиції в дослідження, підготовку кадрів і співпрацю з міжнародними партнерами. Робота має практичну цінність для розвитку геріатричної медицини та сприяння здоровому довголіттю в умовах глобального старіння населення.

Ключові слова: старіння, біотехнології, вікові захворювання, профілактика, терапія, стовбурові клітини, сенолітики, здорове довголіття.

ABSTRACT

This master's thesis is dedicated to the study of modern biotechnological strategies for the prevention and treatment of age-related diseases, with an emphasis on their potential significance for Ukraine's healthcare system. The work analyzes the mechanisms of aging at molecular, cellular, and systemic levels. Particular attention is given to the characterization of the development of age-related diseases and contemporary therapeutic approaches to their management, including stem cell therapy, senolytic and senomorphic therapies, gene therapy, antioxidant strategies, and phytotherapy. The research includes an assessment of the accessibility of biotechnological methods in Ukraine. The study highlights the importance of early

intervention and prevention for ensuring healthy aging, as well as the need for an integrative approach to studying aging mechanisms. The findings demonstrate the significant potential of modern biotechnologies for slowing aging and reducing morbidity; however, their implementation in Ukraine requires investments in research, staff training, and collaboration with international partners. The work holds practical value for the development of geriatric medicine and the promotion of healthy longevity amid global population aging.

Keywords: aging, biotechnology, age-related diseases, prevention, therapy, stem cells, senolytics, healthy longevity.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СТАРІННЯ: БІОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ	8
1.2 ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	13
1.3 БІОТЕХНОЛОГІЧНІ СТРАТЕГІЇ ВПЛИВУ НА ПРОЦЕСИ СТАРІННЯ	21
1.4 АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ У ГЕРІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ.....	30
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	37
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	39
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	44
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	46
3.1 БІОТЕХНОЛОГІЧНІ СТРАТЕГІЇ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ ХВОРОБ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ ЗІ СТАРІННЯМ.....	46
3.2 АНАЛІЗ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ СТРАТЕГІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ СТАРІННЯМ.....	58
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	63
ВИСНОВКИ	65
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	68

ВСТУП

Актуальність теми. У XXI столітті проблема старіння населення набула особливої актуальності, що обумовлено як глобальними демографічними тенденціями, так і збільшенням тривалості життя. Згідно з даними ООН, частка людей віком понад 65 років зростає найшвидшими темпами серед усіх вікових груп, і до 2050 року вона може подвоїтись. Старіння супроводжується накопиченням молекулярних, клітинних та фізіологічних порушень, які збільшують ризик розвитку вікових захворювань, таких як серцево-судинні хвороби, онкологічні патології, діабет, нейродегенеративні розлади. Це створює значне навантаження на системи охорони здоров'я та соціального захисту.

У відповідь на ці виклики, сучасна геронтологія дедалі більше зосереджується на пошуку ефективних способів подовження здорового періоду життя (healthy aging) та уповільнення біологічного старіння. Особливу роль у цьому процесі відіграють біотехнологічні стратегії, які відкривають нові можливості для впливу на фундаментальні механізми старіння, включаючи геномну нестабільність, епігенетичні зміни, окислювальний стрес, мітохондріальну дисфункцію, порушення роботи стовбурових клітин, автофагії, міжклітинної комунікації тощо.

Біотехнологічні підходи, такі як генна терапія, редагування геному, епігенетичне репрограмування, використання стовбурових клітин, сенолітики, нанотехнології, органи-на-чипі та екзосомні технології, вже продемонстрували обнадійливі результати у доклінічних дослідженнях і поступово інтегруються у геріатричну практику. Таким чином, дослідження ефективності та перспектив застосування біотехнологічних стратегій у геронтології є вкрай важливими та своєчасними.

Метою дослідження є аналіз сучасних біотехнологічних стратегій впливу на процеси старіння та оцінка їхньої ефективності для можливого застосування у геріатричній практиці з метою подовження здорового періоду життя.

Завдання дослідження:

1. Провести огляд літератури щодо сучасних уявлень про біологічні механізми старіння.
2. Визначити основні напрямки геронтологічних досліджень на сучасному етапі.
3. Проаналізувати біотехнологічні підходи до впливу на старіння, включаючи генну терапію, редагування геному, використання стовбурових клітин, сенолітики, тощо.
4. Сформулювати висновки щодо доцільності застосування обраних стратегій у контексті регенеративної медицини та здорового старіння.

Об'єкт дослідження: біотехнологічні стратегії, що застосовуються для впливу на процеси старіння організму.

Предметом дослідження є механізми дії та ефективність біотехнологічних методів, спрямованих на уповільнення старіння та профілактику вікових захворювань.

Методи дослідження: огляд і аналіз наукової літератури та публікацій у галузі біogerонтології та біотехнології; порівняльний аналіз підходів і технологій; систематизація та узагальнення отриманих даних; оцінка ефективності застосування біотехнологій у геріатричній практиці.

Практичне значення отриманих результатів: Отримані результати дослідження мають практичну цінність для подальшого розвитку напрямів геронтології та біотехнології, спрямованих на подовження здорового періоду життя. Аналіз сучасних біотехнологічних стратегій дозволяє визначити найбільш перспективні підходи до уповільнення процесів старіння, які можуть бути інтегровані у геріатричну практику, зокрема через використання сенолітиків, стовбурових клітин, генетичних та епігенетичних технологій.

Систематизація та порівняльна характеристика біотехнологічних методів сприяє обґрунтованому вибору оптимальних рішень для впровадження у вітчизняну медичну практику. Результати дослідження можуть бути використані

для розробки нових терапевтичних підходів, спрямованих на профілактику вікових захворювань.

Крім того, матеріали роботи можуть слугувати інформаційною основою для підготовки наукових оглядів, лекцій та практичних занять, а також використовуватись у дослідницькій діяльності, спрямованій на пошук нових геропротекторних агентів і методів їх застосування.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів - огляду літератури, об'єктів та методів дослідження, експериментальної частини, висновку. Загальний обсяг роботи 68 стор., кількість рисунків 3, джерел літератури 40.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні уявлення про старіння: біологічні та молекулярні механізми

Старіння – це складний мультифакторний процес поступового зниження фізіологічних функцій організму, що призводить до зменшення адаптаційних можливостей та збільшення ймовірності захворювань і смерті. Сучасна біogerонтологія визначає старіння як результат накопичення різноманітних пошкоджень на молекулярному та клітинному рівнях, що порушують нормальне функціонування тканин та органів. Останні десятиліття принесли значний прогрес у розумінні фундаментальних механізмів старіння, що відкриває перспективи для розробки підходів до подовження здорового періоду життя людини.

Теорія вільних радикалів старіння, запропонована Денхамом Харманом ще у 1950-х роках, залишається однією з найбільш впливових концепцій. Згідно з цією теорією, активні форми кисню (АФК), що утворюються в процесі клітинного дихання в мітохондріях, спричиняють окислювальне пошкодження білків, ліпідів та ДНК. З віком ефективність антиоксидантних систем знижується, що призводить до накопичення окислювальних пошкоджень. Мітохондріальна теорія старіння є розширенням теорії вільних радикалів і підкреслює значення пошкодження мітохондріальної ДНК, що призводить до порушення енергетичного обміну та посилення продукції АФК, створюючи своєрідне "замкнене коло" окислювального стресу (рис. 1.1).

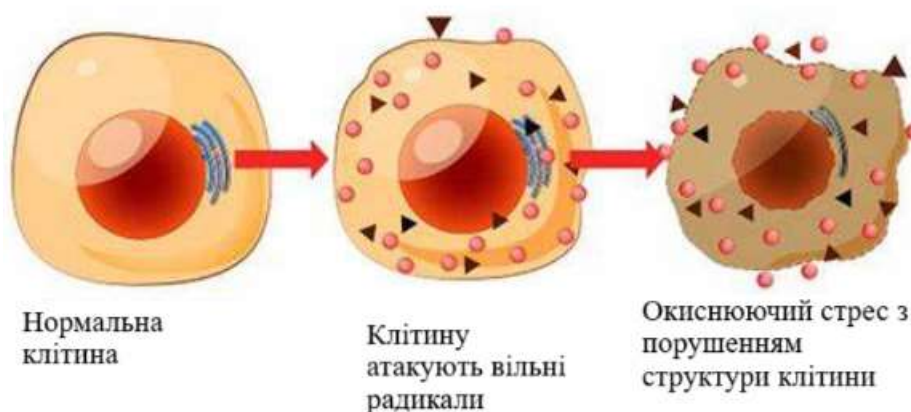


Рис. 1.1. Механізм окислювального стресу та його значення у старінні

Геномна нестабільність вважається однією з головних ознак старіння. З віком відбувається накопичення різноманітних пошкоджень ДНК, включаючи точкові мутації, хромосомні аберації та епігенетичні зміни. Системи репарації ДНК, які відповідають за виправлення таких пошкоджень, з часом працюють менш ефективно. Необхідність підтримання цілісності геному для протидії старінню підтверджується спостереженнями, що мутації в генах систем репарації ДНК призводять до прискореного старіння та скорочення тривалості життя, як це спостерігається при синдромах прогерії, зокрема синдромі Вернера та синдромі Хатчінсона-Гілфорда.

Епігенетичні зміни є ще одним фундаментальним чинником старіння. Епігенетика вивчає спадкові зміни експресії генів, які не пов'язані зі змінами в послідовності ДНК. З віком спостерігається глобальне гіпометилування ДНК з одночасним гіперметилуванням окремих генних локусів, особливо в промоторних ділянках генів. Змінюється також структура хроматину внаслідок модифікацій гістонів та ремоделювання нуклеосом. Ці епігенетичні зміни призводять до порушення регуляції генної експресії, що впливає на функціонування клітин та тканин. Науковці активно досліджують можливості втручання в епігенетичні механізми для сповільнення процесів старіння [10].

Теломерне скорочення розглядається як один із центральних молекулярних годинників старіння клітин. Теломери – спеціалізовані структури на кінцях хромосом, які складаються з повторюваних послідовностей ДНК та асоційованих з ними білків. Через неможливість повного копіювання кінців хромосом під час реплікації ДНК, теломери з кожним поділом клітини коротшають. Коли теломери досягають дуже короткої довжини, клітина втрачає здатність до поділу та входить у стан реплікативного старіння. Фермент теломераза може подовжувати теломери, однак його активність значно обмежена у соматичних клітинах людини. Дослідження показують, що коротші теломери асоціюються з багатьма захворюваннями, пов'язаними з віком.

Клітинне старіння, або сенесценція, є процесом, при якому клітини незворотно втрачають здатність до поділу, залишаючись метаболічно

активними. Сенесцентні клітини характеризуються специфічними морфологічними та функціональними змінами, включаючи збільшення розміру, активацію β -галактозидази, пов'язаної зі старінням, та секрецію про-запальних цитокінів, хемокінів, протеаз та факторів росту – фенотип, що отримав назву секреторного фенотипу, асоційованого зі старінням (SASP). З віком кількість сенесцентних клітин у тканинах збільшується, і їх SASP сприяє локальному та системному запаленню, порушенню тканинного гомеостазу та розвитку вікових захворювань. Елімінація сенесцентних клітин за допомогою сенолітиків – новий перспективний напрямок у дослідженнях старіння.

Хронічне запалення низької інтенсивності, що отримало назву "інфламейджинг", є характерною рисою старіння. Вікове запалення відрізняється від гострого запалення тим, що воно є стерильним (не викликаним патогенами), хронічним і системним. Інфламейджинг характеризується підвищеними рівнями прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлин α (TNF- α) та С-реактивний білок (СРБ). Джерелами вікового запалення є сенесцентні клітини, активовані імунні клітини, продукти окислювального пошкодження та зміни в мікробіомі. Хронічне запалення сприяє розвитку багатьох вікових патологій, включаючи серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні розлади, діабет та онкологічні захворювання.

Порушення протеостазу (білкового гомеостазу) є ще одним основним механізмом старіння. Протеостаз підтримується складною мережею молекулярних шаперонів та деградаційних систем, таких як убіквітин-протеасомна система та автофагія, які забезпечують правильне згортання білків та елімінацію пошкоджених або агрегованих білків. З віком ефективність цих систем знижується, що призводить до накопичення пошкоджених білків та формування білкових агрегатів. Порушення протеостазу особливо виражене в постмітотичних клітинах, таких як нейрони, і є основним патофізіологічним механізмом нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера, Паркінсона та Хантінгтона.

Сигнальний шлях інсулін/інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) є одним з найбільш еволюційно консервативних регуляторів старіння. Дослідження на різних модельних організмах, від дріжджів до приматів, показали, що зниження активності цього шляху призводить до збільшення тривалості життя. Інсулін та IGF-1 активують внутрішньоклітинні сигнальні каскади через фосфатидилінозитол-3-кіназу (PI3K) та протеїнкіназу В (Akt), які, у свою чергу, пригнічують активність факторів транскрипції FOXO та регулюють метаболізм глюкози, ліпідів, клітинний ріст та проліферацію. Обмеження калорійності харчування, яке подовжує життя багатьох організмів, частково діє через модуляцію інсулін/IGF-1 сигналізації [18].

Мішень рапаміцину у ссавців (mTOR) – це серин-треонінова кіназа, що інтегрує сигнали від поживних речовин, факторів росту та енергетичного статусу клітини для регуляції клітинного росту, метаболізму та виживання. mTOR функціонує у складі двох мультибілкових комплексів: mTORC1 та mTORC2. Гіперактивація mTOR спостерігається при багатьох вікових захворюваннях, а інгібування mTOR за допомогою рапаміцину подовжує тривалість життя від дріжджів до мишей. mTOR регулює старіння через різні механізми, включаючи регуляцію автофагії, синтезу білка, метаболізму та клітинного циклу. Інгібітори mTOR, такі як рапаміцин та його аналоги (рапалоги), розглядаються як потенційні геропротектори – речовини, що можуть сповільнити старіння та запобігти віковим захворюванням.

Автофагія – еволюційно консервативний катаболічний процес, під час якого клітинні компоненти, включаючи пошкоджені органели та білкові агрегати, доставляються до лізосом для деградації та переробки. Автофагія відіграє головне значення у підтриманні клітинного гомеостазу та виживання в умовах стресу. З віком ефективність автофагії знижується, що призводить до накопичення пошкоджених клітинних компонентів. Активація автофагії через обмеження калорійності харчування, інтервальне голодування або фармакологічні засоби, такі як спермідин та резвератрол, сприяє подовженню тривалості життя у модельних організмів. Порушення автофагії асоціюється з

розвитком багатьох вікових патологій, включаючи нейродегенеративні, метаболічні та серцево-судинні захворювання.

Стовбурові клітини відіграють головне значення у підтриманні тканинного гомеостазу та регенерації пошкоджених тканин. З віком функціональна активність стовбурових клітин знижується внаслідок внутрішніх та зовнішніх факторів, таких як накопичення пошкоджень ДНК, епігенетичні зміни, теломерне скорочення, окислювальний стрес та зміни в мікрооточенні (ніші) стовбурових клітин. Виснаження пулу стовбурових клітин та зниження їх регенеративного потенціалу призводить до порушення тканинного гомеостазу, зниження здатності до відновлення після пошкоджень та розвитку дегенеративних змін, характерних для старіння. Розуміння механізмів старіння стовбурових клітин відкриває нові терапевтичні можливості для регенеративної медицини та лікування вікових захворювань.

Міжклітинна комунікація – це складна мережа взаємодій між клітинами за допомогою розчинних факторів, контактних взаємодій та позаклітинних везикул. З віком відбуваються значні зміни у міжклітинній комунікації, включаючи порушення нейроендокринної та нейроімунної систем, зміни у складі циркулюючих факторів та позаклітинного матриксу. Вікові зміни в сироватці крові, такі як збільшення рівнів прозапальних цитокінів та зменшення рівнів певних факторів, здатні впливати на функції клітин та тканин. Експерименти з парабіозу (хірургічного з'єднання кровоносних систем молодих і старих мишей) показали, що фактори з крові молодих тварин можуть покращувати функції тканин у старих тварин. Ідентифікація цих "омолоджуючих" факторів та розуміння механізмів їх дії є перспективним напрямком для розробки терапевтичних стратегій проти старіння.

Мікробіом – сукупність мікроорганізмів, що населяють організм людини, також змінюється з віком та відіграє головне значення у процесах старіння. Вікові зміни в складі мікробіому, що характеризуються зменшенням різноманітності та збільшенням потенційно патогенних мікроорганізмів, асоціюються з багатьма віковими захворюваннями, включаючи запальні,

метаболичні та нейродегенеративні розлади. Мікробіом впливає на старіння через різні механізми, включаючи модуляцію імунної системи, продукцію метаболітів, які впливають на системне запалення та окислювальний стрес, та взаємодію з епігенетичними механізмами. Модуляція мікробіому через пробіотики, пребіотики або трансплантацію фекальної мікробіоти розглядається як потенційна стратегія для подовження здорового періоду життя [11].

1.2 Основні напрямки геронтологічних досліджень

Сучасна геронтологія як наука, що вивчає процеси старіння живих організмів, наразі переживає період інтенсивного розвитку, обумовлений зростаючою тривалістю життя населення планети та соціально-економічними викликами, пов'язаними зі старінням суспільства. Геронтологічні дослідження охоплюють широкий спектр дисциплін: від молекулярної біології та генетики до психології, соціології та економіки. Основна мета цих досліджень полягає не лише в розумінні фундаментальних механізмів старіння, але й у розробці ефективних стратегій для подовження здорового періоду життя людини, що отримало назву "здорове довголіття" або "healthy aging". Інтегративний характер сучасної геронтології дозволяє підходити до проблеми старіння комплексно, враховуючи біологічні, психологічні та соціальні елементи цього процесу.

Біомаркери старіння становлять один із основних напрямків геронтологічних досліджень, оскільки точне вимірювання біологічного віку має фундаментальне значення для розуміння процесів старіння та оцінки ефективності геропротекторних втручань. На відміну від хронологічного віку, який просто відображає час, що минув з моменту народження, біологічний вік характеризує фактичний стан організму з точки зору його функціональних можливостей та ризику розвитку вікових захворювань. Сучасні дослідження зосереджені на розробці мультимодальних панелей біомаркерів, які включають молекулярні (епігенетичні, транскриптомні, протеомні, метаболомні), клітинні (довжина теломер, кількість сенесцентних клітин), фізіологічні (артеріальний тиск, функція легень, швидкість ходьби) та нейрокогнітивні показники.

Особливу увагу привертають епігенетичні годинники, такі як годинник Хорвата, які дозволяють оцінити біологічний вік на основі специфічних патернів метилювання ДНК (рис. 1.2).

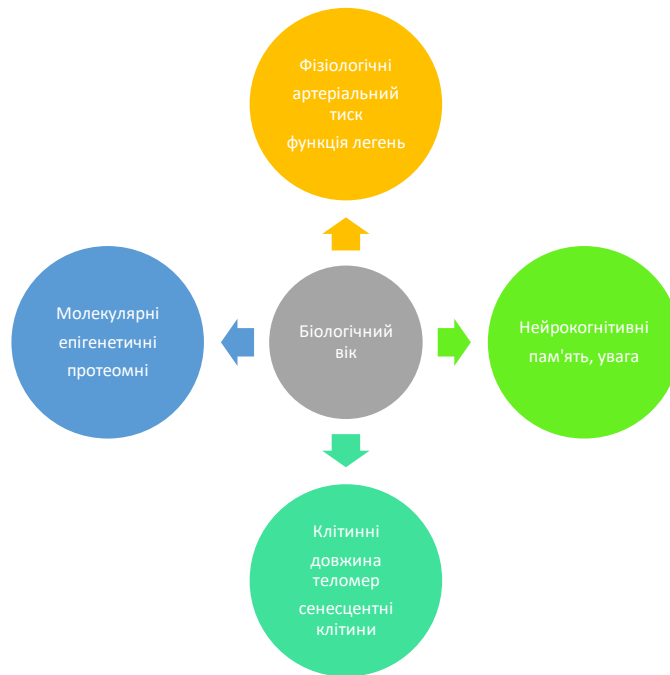


Рис. 1.2 Біомаркери старіння

Геномні та епігеномні дослідження старіння спрямовані на виявлення генетичних та епігенетичних факторів, які впливають на швидкість старіння та тривалість життя. Завдяки використанню методів повногеномного секвенування та асоціативних досліджень ідентифіковано численні гени та генетичні варіанти, пов'язані з довголіттям та схильністю до вікових захворювань. Особлива увага приділяється вивченню геномів довгожителів – людей, які досягли віку 100 років і більше, з метою виявлення генетичних факторів, що сприяють здоровому довголіттю. Епігеномні дослідження зосереджені на вивченні змін у метилюванні ДНК, модифікаціях гістонів та експресії некодуючих РНК, які відбуваються з віком та впливають на функціональний стан геному. Розуміння генетичних та епігенетичних механізмів старіння відкриває перспективи для розробки персоналізованих підходів до профілактики та лікування вікових захворювань [16].

Клітинне старіння, або сенесценція, стало одним із центральних напрямків геронтологічних досліджень після відкриття, що елімінація сенесцентних клітин може значно покращити здоров'я та збільшити тривалість життя у модельних організмів. Сенесцентні клітини характеризуються незворотнім припиненням поділу та набуттям специфічного секреторного фенотипу, асоційованого зі старінням (SASP), який включає прозапальні цитокіни, хемокіни, протеази та фактори росту. Сучасні дослідження спрямовані на розробку методів для ідентифікації та кількісного визначення сенесцентних клітин у тканинах, вивчення механізмів індукції та підтримання стану сенесценції, а також створення сенолітиків – препаратів, які селективно індукують апоптоз сенесцентних клітин, та сеноморфіків – речовин, які модулюють SASP без елімінації самих клітин. Перші клінічні випробування сенолітиків уже демонструють багатообіцяючі результати у лікуванні вікових захворювань, таких як остеоартрит, легенева фіброз та діабетична хвороба нирок (рис. 1.3).

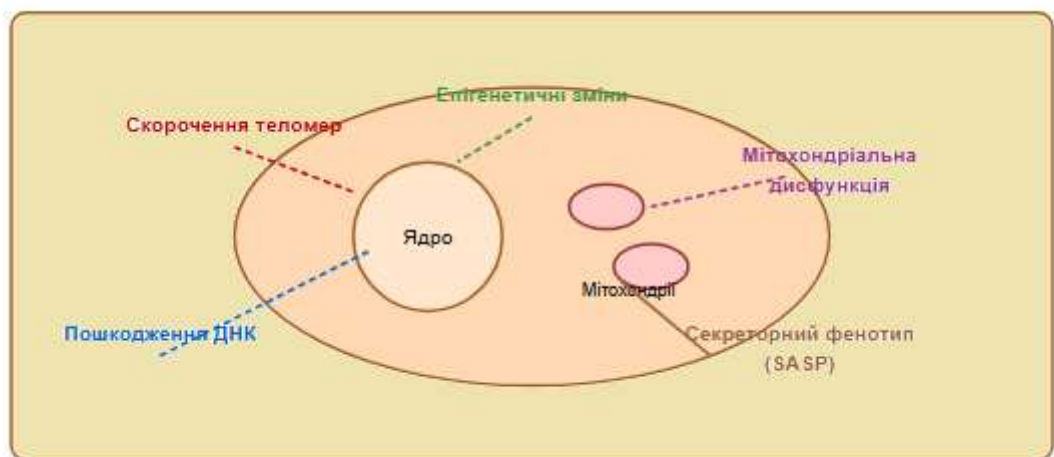


Рис. 1.3 Механізм клітинного старіння

Стовбурові клітини та регенеративна медицина представляють перспективний напрямок геронтологічних досліджень, зосереджений на відновленні тканинного гомеостазу та функціональних можливостей органів у процесі старіння. З віком функціональна активність стовбурових клітин знижується внаслідок внутрішніх факторів (накопичення пошкоджень ДНК, епігенетичні зміни, мітохондріальна дисфункція) та змін у мікрооточенні (ніші)

стовбурових клітин. Сучасні дослідження спрямовані на розробку методів для підтримки та відновлення функціональної активності ендогенних стовбурових клітин, а також на створення технологій трансплантації стовбурових клітин для відновлення пошкоджених тканин. Особливу увагу привертають індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC), які можуть бути отримані з соматичних клітин дорослого організму шляхом репрограмування. iPSC технології відкривають перспективи для персоналізованої регенеративної медицини, створення тканинних та органних моделей для вивчення механізмів старіння та тестування геропротекторних втручань.

Мітохондріальна медицина є основним напрямком геронтологічних досліджень, який фокусується на значенні мітохондріальної дисфункції у процесах старіння та вікових захворюваннях. Мітохондрії – енергетичні центри клітин, які з віком зазнають значних змін, включаючи зниження ефективності окисного фосфорилювання, збільшення продукції активних форм кисню, накопичення мутацій у мітохондріальній ДНК та порушення мітохондріальної динаміки (процесів поділу, злиття та мітофагії). Сучасні дослідження спрямовані на розробку методів для оцінки мітохондріальної функції *in vivo*, вивчення механізмів мітохондріальної дисфункції при старінні та створення мітохондріально-спрямованих терапевтичних стратегій. Особлива увага приділяється мітохондріально-спрямованим антиоксидантам, активаторам мітохондріального біогенезу (таким як ресвератрол та метформін), модуляторам мітохондріальної динаміки та іншим речовинам, які здатні покращувати мітохондріальну функцію та енергетичний обмін у клітинах [5].

Нутрицевтика та дієтологія старіння зосереджені на вивченні впливу харчування та окремих нутрієнтів на процеси старіння та тривалість життя. Обмеження калорійності харчування без недоїдання – єдине втручання, яке послідовно демонструє здатність подовжувати тривалість життя у різних видів від дріжджів до приматів. Сучасні дослідження спрямовані на розуміння молекулярних механізмів цього ефекту та розробку дієтичних режимів, які імітують обмеження калорійності без необхідності значного зменшення

споживання їжі. Такі підходи включають інтервальне голодування, діету з обмеженням часу прийому їжі, діету з мімікрією голодування та періодичні короткі періоди голодування. Значна увага приділяється також вивченню впливу окремих нутрієнтів та біологічно активних сполук (поліфеноли, каротиноїди, омега-3 жирні кислоти) на сигнальні шляхи, пов'язані зі старінням, та розробці нутрицевтичних комплексів для підтримки здорового старіння.

Фармакологічні підходи до модуляції старіння, або герофармакологія, зосереджені на пошуку та розробці препаратів, які можуть впливати на фундаментальні механізми старіння та подовжувати здоровий період життя. На відміну від традиційного підходу, спрямованого на лікування окремих вікових захворювань, герофармакологія фокусується на впливі на первинні механізми старіння, такі як геномна нестабільність, епігенетичні зміни, мітохондріальна дисфункція, клітинна сенесценція та порушення протеостазу. Серед найбільш перспективних геропротекторів – рапаміцин та його аналоги (інгібітори mTOR), метформін (активатор AMPK), спермідин та резвератрол (активатори автофагії), а також NAD⁺ прекурсори, такі як нікотинамід рибозид та нікотинамід мононуклеотид, які підтримують активність сіртуїнів – головних регуляторів метаболізму та старіння. Проводяться клінічні випробування цих та інших потенційних геропротекторів для оцінки їх безпеки та ефективності у людей.

Нейрогеронтологія вивчає зміни у структурі та функціях нервової системи, які відбуваються з віком, та розробляє стратегії для підтримки когнітивного здоров'я у похилому віці. З віком у головному мозку спостерігаються структурні та функціональні зміни, включаючи зменшення об'єму сірої та білої речовини, зниження синаптичної пластичності, погіршення церебрального кровотоку та нейрозапалення. Ці зміни призводять до поступового погіршення когнітивних функцій, таких як пам'ять, увага, швидкість обробки інформації та виконавчі функції. Сучасні дослідження зосереджені на розробці методів нейровізуалізації для раннього виявлення нейродегенеративних процесів, вивченні молекулярних механізмів нейронального старіння та створенні нейропротекторних стратегій. Особлива увага приділяється вивченню концепції когнітивного резерву –

здатності мозку підтримувати нормальну когнітивну функцію, незважаючи на наявність патологічних змін, та розробці підходів для підвищення когнітивного резерву через фізичну активність, когнітивні тренування, соціальну активність та оптимальне харчування.

Імуногеронтологія фокусується на вивченні вікових змін у імунній системі, які отримали назву "імуностаріння" або "імуносенесценція", та їх значенні у розвитку вікових захворювань та скороченні тривалості життя. Імуносенесценція характеризується зниженням функціональної активності імунних клітин, зменшенням різноманіття Т- та В-клітинних рецепторів, хронічним запаленням низької інтенсивності та порушенням здатності до розпізнавання та елімінації пошкоджених або трансформованих клітин. Ці зміни призводять до підвищеної сприйнятливості до інфекцій, зниження ефективності вакцинації, збільшення ризику аутоімунних та онкологічних захворювань. Сучасні дослідження спрямовані на розробку біомаркерів імуностаріння, вивчення механізмів вікових змін у імунній системі та створення стратегій для відновлення імунної функції у похилому віці. Такі підходи включають використання цитокінів та ростових факторів для стимуляції тимопоезу, адаптивну клітинну терапію, використання препаратів, що модулюють імунну систему (таких як рапаміцин), та вакцинацію проти компонентів SASP.

Мікробіомні дослідження в геронтології зосереджені на вивченні вікових змін у мікробіомі – сукупності мікроорганізмів, що населяють організм людини, та їх впливу на процеси старіння та вікові захворювання. З віком спостерігаються значні зміни у складі та функціональній активності мікробіому, включаючи зменшення різноманітності, збільшення потенційно патогенних та прозапальних мікроорганізмів, зниження продукції корисних метаболітів, таких як коротколанцюгові жирні кислоти. Дослідження показують, що мікробіом може впливати на процеси старіння через модуляцію імунної системи, регуляцію метаболізму, синтез нейроактивних речовин та взаємодію з епігенетичними механізмами. Сучасні дослідження спрямовані на характеристику "здорового" мікробіому у різних вікових групах, вивчення механізмів взаємодії мікробіому з

організмом господаря та розробку підходів для модуляції мікробіому з метою підтримки здорового старіння. Такі підходи включають використання пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків, постбіотиків та трансплантацію фекальної мікробіоти.

Системна біологія старіння представляє новий інтегративний підхід до вивчення процесів старіння, який розглядає організм як складну систему взаємопов'язаних компонентів. На відміну від редукціоністського підходу, який фокусується на окремих молекулах, клітинах або тканинах, системна біологія старіння використовує комплексні омікс-технології (геноміка, епігеноміка, транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка) та обчислювальні методи для вивчення глобальних змін, які відбуваються з віком, та їх інтеграції у єдину модель старіння. Такий підхід дозволяє виявляти нові біомаркери старіння, ідентифікувати основні регуляторні вузли в мережах взаємодії та розробляти більш ефективні стратегії для модуляції процесів старіння. Особлива увага приділяється розробці мультимасштабних моделей старіння, які інтегрують дані на рівні молекул, клітин, тканин та цілого організму, та використанню методів машинного навчання та штучного інтелекту для аналізу великих масивів даних та прогнозування ефективності геропротекторних втручань [1].

Трансляційна геронтологія зосереджена на перенесенні фундаментальних знань про механізми старіння у клінічну практику для розробки ефективних стратегій профілактики та лікування вікових захворювань. Один із головних напрямків трансляційної геронтології – проведення клінічних випробувань потенційних геропротекторів, таких як рапаміцин, метформін, сенолітики, NAD⁺ прекурсори та інші, для оцінки їх безпеки та ефективності у людей. Особливе значення має розробка нових методологічних підходів для проведення таких випробувань, включаючи використання сурогатних кінцевих точок (таких як біомаркери старіння), короткострокових функціональних тестів та міжвидового порівняльного аналізу. Трансляційна геронтологія також включає розробку персоналізованих підходів до оцінки індивідуального ризику вікових захворювань та підбору оптимальних геропротекторних втручань на основі

генетичних, епігенетичних, метаболічних та інших індивідуальних характеристик.

Соціальна геронтологія вивчає соціальні елементи старіння та розробляє стратегії для забезпечення високої якості життя у похилому віці. Цей напрямок досліджень фокусується на таких питаннях, як соціальна інтеграція та ізоляція, вікова дискримінація (ейджизм), особливості соціальних відносин у похилому віці, значення соціальної підтримки у підтриманні фізичного та психічного здоров'я, а також економічні складові старіння суспільства. Сучасні дослідження підкреслюють значення соціальних факторів для здорового старіння та довголіття, показуючи, що соціальна ізоляція та самотність є факторами ризику для розвитку вікових захворювань та передчасної смертності. Особлива увага приділяється розробці програм для підтримки соціальної активності та інтеграції людей похилого віку, створенню адаптованого до потреб старіючого населення житлового середовища, розвитку системи довготривалого догляду та підтримки неформальних доглядачів, а також подоланню вікових стереотипів та дискримінації.

Цифрова геронтологія є новим міждисциплінарним напрямком, який фокусується на використанні цифрових технологій для дослідження процесів старіння, підтримки здорового старіння та покращення якості життя людей похилого віку. Цей напрямок включає розробку та застосування носимих пристроїв та сенсорів для безперервного моніторингу фізіологічних параметрів, фізичної активності та сну; використання мобільних додатків та телемедицини для дистанційного спостереження за станом здоров'я та надання медичної допомоги; створення інтелектуальних систем підтримки прийняття рішень для діагностики та лікування вікових захворювань; розробку асистивних технологій та роботизованих систем для підтримки автономності та незалежності у похилому віці. Особлива увага приділяється використанню методів штучного інтелекту та машинного навчання для аналізу великих масивів даних, виявлення ранніх ознак вікових захворювань та прогнозування індивідуальної траєкторії старіння. Водночас, цифрова геронтологія вирішує питання доступності

цифрових технологій для людей похилого віку, розробляючи інтерфейси та пристрої, адаптовані до їхніх потреб та можливостей [19].

1.3 Біотехнологічні стратегії впливу на процеси старіння

Біотехнологічні стратегії впливу на процеси старіння є одним із найбільш перспективних та інноваційних напрямків сучасної геронтології, який об'єднує досягнення молекулярної біології, генетики, клітинної інженерії та інших суміжних наук з метою розробки ефективних підходів до сповільнення старіння та профілактики вікових захворювань. На відміну від традиційних фармакологічних підходів, біотехнологічні стратегії часто спрямовані на корекцію фундаментальних механізмів старіння на генетичному, епігенетичному та клітинному рівнях, що потенційно може забезпечити більш глибокий та тривалий ефект. Серед найбільш активно досліджуваних біотехнологічних стратегій можна виділити генну терапію, епігенетичне репрограмування, технології редагування геному, терапевтичне клонування, стовбурові клітини та тканинну інженерію, штучні органи та тканини, нанотехнології, синтетичну біологію та інші підходи, які будуть розглянуті нижче.

Генна терапія представляє собою біотехнологічний підхід, спрямований на корекцію генетичних дефектів або модифікацію експресії генів шляхом введення в клітини пацієнта функціональних генів або генетичних елементів. У контексті впливу на процеси старіння генна терапія може бути використана для доставки генів, що кодують геропротекторні білки, такі як теломераза, сіртуїни, FOXO транскрипційні фактори або білки шокової відповіді, які здатні захищати клітини від різних стресових чинників. Одним із перспективних напрямків є генна терапія, спрямована на активацію ендогенної експресії теломерази – ферменту, який підтримує довжину теломер та попереджає реплікативне старіння клітин. Дослідження показують, що введення гену TERT, який кодує каталітичну субодиницю теломерази, може подовжувати теломери, відновлювати функціональну активність клітин та покращувати здоров'я у модельних

організмів. Водночас, необхідно зазначити, що такий підхід вимагає ретельного контролю, оскільки неконтрольована активація теломерази може підвищувати ризик розвитку злоякісних новоутворень.

Епігенетичне репрограмування є інноваційною біотехнологічною стратегією, яка базується на відкритті, що вікові епігенетичні зміни можуть бути обернені шляхом активації специфічних факторів транскрипції. Найбільш відомий підхід до епігенетичного репрограмування пов'язаний з використанням факторів Яманаки (Oct4, Sox2, Klf4 та c-Мус), які здатні перетворювати диференційовані соматичні клітини на індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC). Дослідження показують, що короткочасна або часткова активація цих факторів може призводити до "омолодження" клітин без повної втрати їх диференційованого стану. Такий підхід дозволяє відновлювати функціональну активність клітин, тканинний гомеостаз та фізіологічні параметри у модельних організмів. Особлива увага приділяється розробці безпечних та ефективних методів доставки факторів Яманаки до тканин *in vivo*, включаючи використання аденоасоційованих вірусів (AAV), ліпосом, наночастинок та інших систем доставки. Епігенетичне репрограмування є перспективним напрямком для відновлення функціональної активності тканин та органів у процесі старіння та лікування вікових захворювань.

Технології редагування геному, такі як CRISPR-Cas9, TALEN та ZFN, відкривають безпрецедентні можливості для модифікації генів, пов'язаних зі старінням та віковими захворюваннями. На відміну від традиційної генної терапії, яка зазвичай передбачає додавання функціональних генів, технології редагування геному дозволяють вносити точні зміни безпосередньо в геномну ДНК, включаючи корекцію мутацій, делецію патогенних алелів або інсерцію захисних генетичних варіантів. У контексті впливу на процеси старіння ці технології можуть бути використані для модифікації генів, пов'язаних з довголіттям та стійкістю до стресу, таких як FOXO, SIRT, AMPK, mTOR та інші. Перспективним напрямком є також корекція мітохондріальної ДНК, яка з віком накопичує мутації, що призводять до мітохондріальної дисфункції та

енергетичного дефіциту в клітинах. Технології редагування мітохондріального геному, такі як міто-TALEN та міто-CRISPR, дозволяють специфічно елімінувати мутантні мітохондріальні геноми або відновлювати функцію мутованих генів, що може покращувати енергетичний метаболізм та функціональний стан клітин.

Терапевтичне клонування та технології перенесення ядра соматичних клітин (SCNT) представляють собою біотехнологічні підходи, які потенційно можуть бути використані для "омолодження" клітин шляхом перенесення ядра стареючої соматичної клітини в ооцит, з якого попередньо видалено власне ядро. У результаті такої процедури відбувається епігенетичне репрограмування геному соматичної клітини під впливом цитоплазматичних факторів ооциту, що призводить до відновлення "молодого" епігенетичного стану та функціональної активності клітини. Отримані в результаті SCNT ембріональні стовбурові клітини або диференційовані з них тканини можуть бути використані для аутологічної трансплантації пацієнту. Цей підхід потенційно може вирішити проблему імунологічної несумісності, яка є однією з основних перешкод для трансплантації тканин та органів. Водночас, терапевтичне клонування залишається технічно складною та етично дискусійною процедурою, що обмежує його широке застосування в клінічній практиці. Альтернативним підходом є використання технології перенесення мітохондрій або цитоплазми, яка дозволяє замінити "старі" мітохондрії на "молоді" без повного репрограмування ядерного геному [7].

Стовбурові клітини та тканинна інженерія є одними з найбільш активно досліджуваних біотехнологічних стратегій для відновлення функціональної активності тканин та органів у процесі старіння. З віком пул стовбурових клітин в організмі зменшується, а їх функціональна активність знижується, що призводить до порушення тканинного гомеостазу та регенеративного потенціалу. Трансплантація аутологічних або алогенних стовбурових клітин, таких як мезенхімальні стовбурові клітини (MSC), гемопоетичні стовбурові клітини (HSC) або індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC), може

відновлювати регенеративний потенціал тканин та покращувати їх функціональний стан. Особливу увагу привертають секреторні ефекти стовбурових клітин, які виділяють широкий спектр біологічно активних речовин, включаючи фактори росту, цитокіни, хемокіни, мікроРНК та екзосоми, які здатні стимулювати регенерацію тканин та модулювати запальні процеси. Тканинна інженерія, яка поєднує стовбурові клітини з біосумісними скафолдами та біоактивними молекулами, дозволяє створювати функціональні тканинні та органні конструкції для заміни пошкоджених або втрачених тканин.

Штучні органи та тканини є перспективним напрямком біотехнологічних стратегій, спрямованих на заміну або доповнення функцій органів, які зазнали вікових змін або пошкоджень. Сучасні технології включають використання 3D-біопринтингу для створення тканин та органів з аутологічних клітин пацієнта, розробку штучних органів на основі біосумісних матеріалів та електроніки, а також гібридні системи, які поєднують живі клітини з синтетичними компонентами. Особливу увагу привертають біоінженерні підходи, які дозволяють створювати органоїди – мініатюрні тривимірні структури, що відтворюють архітектуру та функції органів *in vitro*. Органоїди можуть бути використані для вивчення механізмів старіння та вікових захворювань, тестування потенційних геропротекторів, а також потенційно для трансплантації з метою відновлення функції пошкоджених органів. Технології децелюляризації та рецелюляризації дозволяють створювати тканинні та органні каркаси шляхом видалення клітин з нативних тканин з подальшим заселенням отриманих каркасів аутологічними клітинами пацієнта, що вирішує проблему імунологічної несумісності при трансплантації.

Нанотехнології відкривають унікальні можливості для впливу на процеси старіння на молекулярному та клітинному рівнях. Наночастинки, розмір яких варіює від 1 до 100 нанометрів, можуть бути використані для цільової доставки ліків, генетичного матеріалу або біологічно активних молекул до специфічних тканин, клітин або навіть внутрішньоклітинних структур, таких як мітохондрії або ядро. У контексті впливу на процеси старіння нанотехнології можуть бути

використані для доставки геропротекторів до тканин-мішеней, елімінації сенесцентних клітин за допомогою сенолітиків, модуляції активності стовбурових клітин або репрограмування клітин *in vivo*. Особливу увагу привертають мітохондріально-спрямовані наночастинки, які здатні селективно накопичуватися в мітохондріях та доставляти антиоксиданти, активатори мітохондріального біогенезу або речовини, що покращують ефективність окисного фосфорилювання. Нанороботи – мініатюрні пристрої розміром з клітину або менше, які здатні виконувати специфічні функції на молекулярному рівні, представляють перспективний, хоча й поки що футуристичний, напрямок для видалення молекулярних пошкоджень, відновлення структури ДНК та білків, а також модуляції клітинних процесів, пов'язаних зі старінням.

Синтетична біологія, яка поєднує принципи біології, інженерії, фізики, хімії та інформатики для створення біологічних систем з новими властивостями або функціями, представляє інноваційний біотехнологічний підхід до впливу на процеси старіння. Використовуючи методи синтетичної біології, дослідники можуть створювати нові білки, ферменти, сигнальні шляхи та навіть цілі генетичні ланцюги, які не існують у природі, але потенційно можуть мати геропротекторні властивості. Одним із перспективних напрямків є розробка синтетичних ферментів для елімінації вікових молекулярних пошкоджень, таких як кінцеві продукти глікації, окислені ліпіди або агрегати білків, які природні системи організму не здатні ефективно видаляти. Іншим напрямком є створення синтетичних генетичних ланцюгів, які можуть функціонувати як "молекулярні комп'ютери", здатні розпізнавати специфічні біомаркери старіння або вікових захворювань та активувати відповідні захисні механізми. Генетично модифіковані пробіотики – мікроорганізми, які доставляють терапевтичні молекули або виконують специфічні функції в організмі, також представляють перспективний напрямок синтетичної біології для модуляції процесів старіння через взаємодію з мікробіомом [12, с. 205-206].

Біоінформатика та обчислювальна біологія відіграють основне значення у розробці біотехнологічних стратегій впливу на процеси старіння, забезпечуючи

аналіз та інтерпретацію великих масивів біологічних даних, моделювання складних біологічних систем та прогнозування ефектів потенційних геропротекторних втручань. Методи машинного навчання та штучного інтелекту дозволяють аналізувати геномні, епігеномні, транскриптомні, протеомні та метаболомні дані з метою виявлення нових біомаркерів старіння, ідентифікації потенційних терапевтичних мішеней та прогнозування індивідуальної реакції на геропротекторні втручання. Системна біологія та мережевий аналіз забезпечують розуміння взаємодій між різними молекулярними та клітинними процесами у контексті старіння, дозволяючи виявляти головні регуляторні вузли та розробляти більш ефективні стратегії для модуляції цих процесів. Віртуальний скринінг та молекулярний докінг дозволяють передбачати взаємодію потенційних геропротекторів з молекулярними мішенями та оптимізувати структуру цих речовин для покращення їх фармакологічних властивостей.

Мікрофлюїдні технології та органи-на-чипі представляють собою інноваційні біотехнологічні платформи для вивчення процесів старіння та тестування потенційних геропротекторів *in vitro*. Мікрофлюїдні пристрої дозволяють створювати контрольоване мікросередовище для культивування клітин, тканин або органоїдів, забезпечуючи точний контроль параметрів середовища, таких як концентрація розчинених речовин, градієнти факторів росту, механічні стимули та інші фізико-хімічні фактори. Органи-на-чипі – складні мікрофлюїдні системи, які відтворюють архітектуру, клітинний склад та функціональні особливості органів *in vitro*, дозволяють моделювати вікові зміни в органах та тестувати ефективність геропротекторних втручань у більш фізіологічно релевантних умовах порівняно з традиційними клітинними культурами. Особливу увагу привертають багатоорганні системи, які дозволяють вивчати взаємодію між різними органами у процесі старіння та оцінювати системні ефекти потенційних геропротекторів. Такі системи можуть значно прискорити розробку та оптимізацію біотехнологічних стратегій впливу

на процеси старіння, забезпечуючи швидку та економічно ефективну платформу для скринінгу та валідації нових підходів.

Екзосоми та позаклітинні везикули представляють перспективний напрямок біотехнологічних стратегій впливу на процеси старіння. Екзосоми – мембранні везикули розміром 30-150 нм, які секретуються клітинами та містять білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти та інші біологічно активні молекули. Дослідження показують, що екзосоми відіграють головне значення у міжклітинній комунікації та можуть впливати на фізіологічний стан клітин-реципієнтів. У контексті старіння особливий інтерес представляють екзосоми, отримані з молодих клітин або стовбурових клітин, які здатні передавати "омолоджуючі" сигнали стареючим клітинам та тканинам. Такі екзосоми можуть бути використані як природні наноносії для доставки терапевтичних молекул, таких як мікроРНК, білки або метаболіти, до тканин-мішеней. Крім того, екзосоми можуть бути модифіковані шляхом інженерії клітин-донорів або прямої модифікації поверхневих білків для покращення їх тканинної специфічності, біодоступності та терапевтичного потенціалу. Клінічні випробування екзосомної терапії для лікування різних захворювань, включаючи вікові патології, вже демонструють обнадійливі результати.

Імуномодуляція та імунотерапія старіння фокусуються на використанні біотехнологічних підходів для відновлення функціональної активності імунної системи у похилому віці та модуляції імунозапальних процесів, пов'язаних зі старінням. З віком у імунній системі відбуваються значні зміни, включаючи зниження функціональної активності імунних клітин, зменшення різноманіття Т- та В-клітинних рецепторів, хронічне запалення низької інтенсивності та порушення здатності до розпізнавання та елімінації пошкоджених або трансформованих клітин. Біотехнологічні підходи до модуляції цих процесів включають використання рекомбінантних цитокінів та факторів росту для стимуляції тимопоезу та гемопоезу, адаптивну клітинну терапію з використанням генетично модифікованих Т-клітин, вакцинацію проти

специфічних вікових антигенів та застосування моноклональних антитіл для таргетного впливу на запальні медіатори.

Особливу увагу привертає терапія, спрямована на зниження рівня "інфламейджингу" – хронічного запалення низької інтенсивності, яке є характерною ознакою старіння та сприяє розвитку більшості вікових захворювань. Використання селективних інгібіторів прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6 та TNF- α , може знижувати системне запалення та покращувати функціональний стан тканин та органів. Інноваційним підходом є також застосування сенолітиків – речовин, які вибірково елімінують сенесцентні клітини, що є потужним джерелом прозапальних факторів. Видалення цих клітин може знижувати рівень системного запалення та покращувати функціональний стан імунної системи.

Біоінженерія мікробіому представляє новий напрямок біотехнологічних стратегій, спрямованих на модуляцію процесів старіння через вплив на кишкову мікрофлору. Дослідження показують, що з віком відбуваються значні зміни в складі та функціональній активності мікробіому, що може сприяти розвитку запальних процесів, метаболічних порушень та нейродегенеративних захворювань. Біотехнологічні підходи до модуляції мікробіому включають використання пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків, постбіотиків та фекальної трансплантації мікробіоти від молодих донорів. Особливу увагу привертають генетично модифіковані пробіотики, які здатні продукувати біологічно активні речовини з геропротекторними властивостями, такі як бутират, пропіонат, метаболіти триптофану або специфічні ферменти для деградації токсичних метаболітів.

Метаболічна інженерія та регуляція метаболізму є основними напрямками біотехнологічних стратегій впливу на процеси старіння, оскільки метаболічні порушення є одними з основних факторів, що сприяють розвитку вікових патологій. Біотехнологічні підходи до регуляції метаболізму включають використання генетично модифікованих мікроорганізмів для продукції специфічних метаболітів з геропротекторними властивостями, розробку

ферментних препаратів для корекції метаболічних порушень та створення біосенсорів для моніторингу метаболічного стану організму в реальному часі. Перспективним напрямком є також розробка технологій для модуляції активності мітохондрій – клітинних органел, які відіграють центральну значення в енергетичному метаболізмі та процесах старіння. Такі технології можуть включати трансплантацію "молодих" мітохондрій, використання мітохондріально-спрямованих антиоксидантів та активаторів мітохондріального біогенезу, а також генетичну модифікацію мітохондріального геному для покращення ефективності окисного фосфорилування та зниження продукції активних форм кисню.

Інтеграція різних біотехнологічних стратегій в комплексні терапевтичні підходи представляє найбільш перспективний напрямок для ефективного впливу на процеси старіння. Оскільки старіння є складним багатофакторним процесом, який охоплює різні рівні біологічної організації, монотерапевтичні підходи, спрямовані на корекцію одного механізму старіння, зазвичай мають обмежену ефективність. Комбінація різних біотехнологічних стратегій, таких як генна терапія, епігенетичне репрограмування, стовбурові клітини, сенолітики та імуномодуляція, може забезпечити синергічний ефект та більш глибокий вплив на фундаментальні механізми старіння. Персоналізований підхід, який враховує індивідуальні генетичні, епігенетичні, метаболічні та імунологічні особливості пацієнта, дозволяє оптимізувати терапевтичні стратегії та максимізувати їх ефективність.

У висновку слід зазначити, що біотехнологічні стратегії впливу на процеси старіння представляють один із найбільш інноваційних та перспективних напрямків сучасної геронтології, який має потенціал для значного подовження здорового періоду життя та профілактики вікових захворювань. Постійний розвиток нових технологій, таких як CRISPR-Cas9, індуковані плюрипотентні стовбурові клітини, 3D-біопринтинг та нанотехнології, відкриває безпрецедентні можливості для розробки ефективних підходів до модуляції процесів старіння на молекулярному, клітинному та системному рівнях. Водночас, необхідно

підкреслити необхідність ретельної оцінки безпеки та етичних елементів застосування цих технологій у контексті впливу на тривалість та якість життя людини[13, с. 104].

1.4 Аналіз ефективності біотехнологічних підходів у геріатричній практиці

Аналіз ефективності біотехнологічних підходів у геріатричній практиці представляє собою складне та багатогранне завдання, яке вимагає комплексної оцінки впливу інноваційних технологій на якість життя людей похилого віку, функціональний стан органів і систем, поширеність вікозалежних патологій та тривалість здорового періоду життя. Біотехнологічні методи, спрямовані на модуляцію процесів старіння, в останні роки демонструють значний прогрес на доклінічному рівні, однак їх трансляція в клінічну практику зіштовхується з численними викликами, включаючи складність дизайну клінічних досліджень, гетерогенність популяції людей похилого віку, недостатнє розуміння взаємодії різних механізмів старіння та потребу в тривалих спостереженнях для адекватної оцінки ефективності та безпеки втручань.

Генна терапія як один із перспективних біотехнологічних підходів у геріатрії демонструє неоднозначні результати в клінічній практиці. Доклінічні дослідження підтверджують потенційну ефективність введення генів, що кодують теломеразу, сіртуїни, FOXO-транскрипційні фактори та інші геропротекторні білки для сповільнення процесів старіння та профілактики вікозалежних захворювань. Однак клінічне застосування цих підходів обмежено через занепокоєння щодо потенційного онкогенного ризику, особливо при активації теломеразу, а також через технічні виклики, пов'язані з ефективною доставкою генетичного матеріалу до тканин-мішеней. Перші клінічні випробування генної терапії з використанням аденоасоційованих вірусів для доставки геропротекторних генів у пацієнтів зі специфічними віковими патологіями, такими як серцева недостатність, саркопенія та нейродегенеративні захворювання, показують обнадійливі результати щодо безпеки, однак дані про

довгострокову ефективність залишаються обмеженими та потребують подальшого вивчення.

Клітинна терапія з використанням стовбурових клітин різних типів набуває все більшого поширення в геріатричній практиці, демонструючи позитивний вплив на функціональний стан тканин та органів, регенеративний потенціал та резистентність до стресових факторів. Мезенхімальні стовбурові клітини (MSC), які можуть бути отримані з кісткового мозку, жирової тканини або пуповинної крові, показують найбільш обнадійливі результати у клінічних випробуваннях завдяки їх імуномодуляторним, протизапальним та регенеративним властивостям. Метааналіз клінічних досліджень трансплантації MSC у пацієнтів похилого віку з різними патологіями виявив статистично значуще покращення функціональних показників, зниження рівня системного запалення та покращення якості життя порівняно з плацебо або стандартною терапією. Водночас, ефективність клітинної терапії залежить від віку донора клітин, методів їх отримання та культивування, способу введення та індивідуальних особливостей реципієнта, що зумовлює значну варіабельність результатів між різними дослідженнями та клінічними центрами.

Епігенетичне репрограмування, зокрема з використанням факторів Яманаки (Oct4, Sox2, Klf4 та c-Myc), демонструє безпрецедентний потенціал для "омолодження" клітин та тканин на молекулярному рівні. Доклінічні дослідження на модельних організмах підтверджують, що часткова або короткочасна активація цих факторів може відновлювати "молодий" епігенетичний профіль клітин, покращувати їх функціональну активність та резистентність до стресових факторів без повної втрати диференційованого стану. Перші клінічні дослідження часткового епігенетичного репрограмування у людей похилого віку із застосуванням мРНК-технологій для транзійтної експресії факторів Яманаки демонструють багатообіцяючі результати щодо відновлення тканинного гомеостазу, покращення регенеративного потенціалу та зниження рівня запальних маркерів. Однак слід зазначити, що ця технологія залишається експериментальною та вимагає ретельного дослідження її

довгострокової безпеки та ефективності на більших когортах пацієнтів перед впровадженням у широку клінічну практику.

Сенолітична терапія, спрямована на селективну елімінацію сенесцентних клітин, які накопичуються з віком та секретують прозапальні цитокіни, фактори росту та протеази (так званий сенесцентний секреторний фенотип, SASP), демонструє значний потенціал для лікування та профілактики широкого спектру вікозалежних патологій. Клінічні випробування першого покоління сенолітичних агентів, таких як комбінація дазатинібу та кверцетину, показують обнадійливі результати щодо покращення фізичної працездатності, когнітивних функцій та зниження системного запалення у пацієнтів з віковими патологіями, такими як діабет 2 типу, хронічна хвороба нирок та ідіопатичний легеневий фіброз. Однак, перше покоління сенолітиків характеризується обмеженою селективністю та потенційними побічними ефектами, що стимулює розробку більш специфічних та безпечних сенолітичних агентів з покращеним фармакокінетичним профілем та тканинною селективністю.

Біотехнологічні підходи до модуляції мікробіому шляхом застосування пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків та фекальної трансплантації мікробіоти від молодих донорів демонструють значний потенціал для покращення здоров'я та якості життя людей похилого віку. Клінічні дослідження показують, що модуляція кишкової мікрофлори може позитивно впливати на функціональний стан шлунково-кишкового тракту, імунну систему, когнітивні функції та метаболічний профіль у людей похилого віку. Особливо обнадійливі результати спостерігаються при застосуванні комплексних підходів, які поєднують пробіотики, що містять штами *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* з доведеними імуномодуляторними та протизапальними властивостями, з пребіотиками, такими як інулін та фруктоолігосахариди, які стимулюють ріст корисних бактерій. Фекальна трансплантація мікробіоти від молодих донорів також демонструє позитивний вплив на метаболічний профіль, рівень системного запалення та когнітивні функції у пацієнтів похилого віку, однак потребує більш

ретельного дослідження для визначення оптимальних протоколів та профілів безпеки.

Екзосомна терапія, яка використовує наноскопічні мембранні везикули розміром 30-150 нм, що секретуються клітинами та містять біологічно активні молекули, такі як білки, ліпіди, мРНК та мікроРНК, демонструє значний потенціал у геріатричній практиці. Екзосоми, отримані з мезенхімальних стовбурових клітин молодих донорів або індукованих плюрипотентних стовбурових клітин, показують здатність передавати "омолоджуючі" сигнали старіючим клітинам та тканинам, покращуючи їх функціональну активність, регенеративний потенціал та стійкість до стресових факторів. Клінічні випробування екзосомної терапії у пацієнтів похилого віку з різними патологіями, такими як остеоартрит, серцева недостатність та нейродегенеративні захворювання, демонструють обнадійливі результати щодо безпеки та ефективності. Однак, стандартизація протоколів отримання, характеристикації та зберігання екзосом залишається серйозним викликом, який обмежує широке впровадження цієї технології в клінічну практику [17].

Тканинна інженерія та біодрук представляють інноваційні біотехнологічні підходи для відновлення структури та функції тканин та органів, які зазнали вікових змін або патологічних пошкоджень. Створення тканинних та органних конструкцій з аутологічних клітин пацієнта в поєднанні з біосумісними скафолдами та біологічно активними молекулами дозволяє подолати проблему імунологічної несумісності при трансплантації та забезпечити більш ефективну інтеграцію трансплантата. Клінічне застосування методів тканинної інженерії для відновлення шкіри, хрящової та кісткової тканини, судин та інших структур у пацієнтів похилого віку демонструє обнадійливі результати щодо функціональності та довговічності створених конструкцій. Однак, створення більш складних органів, таких як серце, нирки або печінка, залишається технічно складним завданням, яке вимагає подальшого розвитку технологій біодруку, вдосконалення біоматеріалів та розробки ефективних методів васкуляризації створених тканин.

Імунотерапевтичні підходи, спрямовані на відновлення функціональної активності імунної системи та модуляцію імунозапальних процесів, пов'язаних зі старінням, демонструють значний потенціал у геріатричній практиці. Застосування рекомбінантних цитокінів, моноклональних антитіл, імуномодуляторів та адаптивної клітинної терапії дозволяє впливати на різні компоненти імунної системи, включаючи вроджений та адаптивний імунітет, та коригувати вікові зміни, такі як інволюція тимуса, зниження різноманіття Т- та В-клітинних рецепторів та хронічне запалення низької інтенсивності. Клінічні дослідження показують, що імунотерапевтичні підходи можуть покращувати відповідь на вакцинацію, знижувати частоту інфекційних захворювань, покращувати протипухлинний імунітет та знижувати рівень системного запалення у пацієнтів похилого віку. Однак, гетерогенність стану імунної системи у людей похилого віку вимагає персоналізованого підходу до вибору імунотерапевтичних стратегій та моніторингу їх ефективності.

Нанотехнологічні підходи для цільової доставки ліків, генетичного матеріалу або біологічно активних молекул до специфічних тканин, клітин або внутрішньоклітинних структур демонструють значний потенціал для підвищення ефективності та безпеки терапевтичних втручань у геріатричній практиці. Використання наночастинок різної природи (ліпосоми, полімерні наночастинки, наноструктури на основі золота, срібла або заліза) дозволяє долати біологічні бар'єри, такі як гематоенцефалічний бар'єр, захищати терапевтичні молекули від деградації та забезпечувати їх контрольоване вивільнення у тканинах-мішенях. Клінічні випробування нанотерапевтичних підходів у пацієнтів похилого віку з такими патологіями, як рак, нейродегенеративні захворювання та серцево-судинні порушення, демонструють покращення фармакокінетичного профілю, зниження системної токсичності та підвищення терапевтичної ефективності порівняно з традиційними лікарськими формами. Однак, питання біобезпеки, біодеградації наночастинок та їх потенційного впливу на імунну систему та інші фізіологічні

процеси вимагають ретельного дослідження, особливо з урахуванням вікових змін в організмі.

Метаболічна інженерія та модуляція енергетичного обміну з використанням біотехнологічних підходів відіграють основне значення у геріатричній практиці, враховуючи центральне значення метаболічних порушень у патогенезі більшості вікозалежних захворювань. Клінічні дослідження показують, що застосування метаболічних модуляторів, таких як активатори AMPK (метформін, AICAR), інгібітори mTOR (рапаміцин та його аналоги), активатори сіртуїнів (ресвератрол, NAD⁺ прекурсори) та інші речовини, які впливають на основні метаболічні шляхи, пов'язані зі старінням, може покращувати енергетичний обмін, чутливість до інсуліну, мітохондріальну функцію та резистентність до стресових факторів у пацієнтів похилого віку. Особливу увагу привертають підходи, спрямовані на відновлення функціональної активності мітохондрій – клітинних органел, які відіграють центральне значення в енергетичному обміні та процесах старіння. Використання мітохондріально-спрямованих антиоксидантів, активаторів мітохондріального біогенезу та інших біотехнологічних підходів для модуляції мітохондріальної функції показує обнадійливі результати у клінічних випробуваннях, зокрема при таких патологіях, як серцева недостатність, нейродегенеративні захворювання та саркопенія.

Біомаркери старіння та персоналізовані підходи до оцінки ефективності біотехнологічних втручань відіграють основне значення у сучасній геріатричній практиці. Використання молекулярних, клітинних, тканинних та функціональних біомаркерів дозволяє оцінювати біологічний вік пацієнта, виявляти індивідуальні механізми старіння та моніторити ефективність геропротекторних втручань. Особливу увагу привертають епігенетичні годинники, такі як годинник Хорвата, які дозволяють визначати біологічний вік на основі метилювання ДНК та показують високу кореляцію з функціональним станом організму та ризиком розвитку вікових патологій. Інші перспективні біомаркери включають довжину теломер, рівень експресії білків, пов'язаних зі

старінням (p16, p21, γ -H2AX), метаболічні профілі, показники системного запалення та функціональні тести. Комплексна оцінка цих біомаркерів до та після біотехнологічних втручань дозволяє об'єктивно оцінювати їх ефективність та персоналізувати терапевтичні стратегії з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта.

Економічна ефективність біотехнологічних підходів у геріатричній практиці є основним фактором, який впливає на їх впровадження в систему охорони здоров'я. Аналіз витрат та користі (cost-benefit analysis) показує, що незважаючи на високу вартість деяких біотехнологічних втручань, їх застосування може бути економічно виправданим у довгостроковій перспективі завдяки зниженню витрат на лікування вікових захворювань, зменшенню інвалідизації та покращенню якості життя людей похилого віку. Зокрема, аналіз фармакоекономічної ефективності сенолітичної терапії у пацієнтів з множинними віковими патологіями показав, що незважаючи на високу вартість лікування, загальні витрати на охорону здоров'я знижуються завдяки зменшенню частоти госпіталізацій, зниженню потреби в поліфармації та покращенню функціонального стану пацієнтів. Однак, широке впровадження біотехнологічних підходів у геріатричну практику вимагає зниження їх вартості, розробки ефективних скринінгових інструментів для виявлення пацієнтів, які отримають найбільшу користь від цих втручань, та створення спеціалізованих програм фінансування для забезпечення доступності інноваційних методів лікування для широких верств населення.

Етичні сторони застосування біотехнологічних підходів у геріатричній практиці є предметом активних дискусій у медичному та біоетичному співтоваристві. Потенційна здатність деяких біотехнологій значно подовжувати тривалість життя піднімає питання соціальної справедливості, доступності цих технологій для різних соціально-економічних груп населення, впливу на демографічну ситуацію та системи соціального забезпечення. Крім того, застосування генетичних та епігенетичних модифікацій у людей похилого віку вимагає ретельного аналізу потенційних ризиків, таких як онкогенез,

імунологічні порушення та непередбачувані системні ефекти. Основним етичним елементом є також питання інформованої згоди та автономії пацієнта, особливо в контексті експериментальних біотехнологічних втручань з невідомим довгостроковим профілем безпеки. Розробка чітких етичних рекомендацій та нормативно-правової бази для застосування біотехнологічних підходів у гериатричній практиці є необхідною умовою їх безпечного та соціально відповідального впровадження в систему охорони здоров'я.

У висновку можна зазначити, що біотехнологічні підходи демонструють значний потенціал для профілактики та лікування широкого спектру вікозалежних патологій, покращення функціонального стану та якості життя людей похилого віку. Інтеграція різних біотехнологічних стратегій, таких як генна терапія, клітинна терапія, епігенетичне репрограмування, сенолітична терапія та інші підходи, у комплексні терапевтичні програми з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта представляє найбільш перспективний напрямок для ефективного впливу на процеси старіння. Водночас, необхідні подальші дослідження для оптимізації протоколів біотехнологічних втручань, визначення їх довгострокової безпеки та ефективності, розробки адекватних біомаркерів для моніторингу результатів лікування та вирішення етичних та соціальних питань, пов'язаних із впровадженням цих технологій у клінічну практику. Тільки комплексний та науково обґрунтований підхід до застосування біотехнологічних стратегій у гериатрії дозволить реалізувати їх потенціал для покращення здоров'я та благополуччя зростаючої популяції людей похилого віку [20].

Висновки до розділу 1

Старіння постає як багаторівневий процес, що супроводжується геномною нестабільністю, епігенетичними змінами, теломерним скороченням, клітинною сенесценцією, порушенням протеостазу, зниженням активності стовбурових клітин, хронічним запаленням та змінами в міжклітинній комунікації. Водночас сучасна геронтологія стрімко розвивається завдяки міждисциплінарному

підходу, зокрема через поєднання знань з біології, медицини, біоінженерії, фармакології та інформаційних технологій. Біотехнологічні стратегії, такі як генна терапія, епігенетичне репрограмування, редагування геному, застосування стовбурових клітин, екзосомна терапія, нанотехнології та модифікація мікробіому, демонструють високий потенціал у моделюванні процесів старіння та лікуванні вікових патологій. Разом з тим, аналіз клінічного досвіду свідчить про необхідність подальших досліджень для забезпечення безпеки та ефективності запропонованих підходів, особливо в умовах високої індивідуальної варіативності пацієнтів геріатричного профілю. Підсумовуючи, перший розділ окреслює науково обґрунтовану основу для подальшого вивчення можливостей біотехнологічної корекції процесів старіння та формування сучасних геропротекторних стратегій.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Старіння стане однією з основних соціальних проблем у світі в найближчі десятиліття. У процесі старіння тканини та органи людей похилого віку зазнають функціонального зниження або деградації, що підвищує їхню сприйнятливість до вікових захворювань та скорочує період здорового життя. Це створює величезний фінансовий тиск на країни світу в частині пенсійного забезпечення, медичних витрат і охорони здоров'я. Тому вивчення біологічної природи старіння, пошук безпечних і ефективних стратегій втручання для позитивної регуляції стану здоров'я та подовження здорової тривалості життя людей літнього віку є важливим для зменшення глобального пенсійного навантаження та сприяння здоровому старінню.

Старіння - це поступовий дегенеративний процес, який може бути як фізіологічним, так і патологічним. Фізіологічне старіння спостерігається у багатьох видів і є дегенеративним процесом, що починається після досягнення зрілості. Проаналізувавши дослідження з механізмів старіння, можна виділити наступні основні чинники: вкорочення теломер, пошкодження ДНК, дисфункцію мітохондрій, зниження рівня нікотинамідаденіндинуклеотиду (NAD⁺), порушення макроавтофагії, виснаження стовбурових клітин, запалення, втрату білкового гомеостазу, розлад чутливості до поживних речовин, зміну міжклітинної комунікації та дисбіоз, що в підсумку призводить до системного функціонального занепаду. Важливо, що ці зміни є не локалізованими, а взаємопов'язаними, тобто не є незалежними одна від одної.

Патологічне старіння включає вікові патологічні зміни та пов'язані із багатьма хворобами, такими як серцево-судинні захворювання, цереброваскулярні порушення, дегенеративні ураження суглобів, цукровий діабет, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, рак і загальна деградація функцій органів. Ці клітинні фізіологічні та патологічні зміни, пов'язані зі старінням, можуть відображати порушення систем чутливості до поживних речовин, міжклітинної взаємодії, стабільності білків, епігенетики та механізмів репарації ДНК, що веде до геномної нестабільності та ушкоджень. Глибше

розуміння молекулярних механізмів, які беруть участь у процесі старіння, має велике значення для його попередження та продовження тривалості життя. Отже у роботі ми на основі аналізу літератури охарактеризуємо біотехнологічні стратегії, ефективні для лікування багатьох хронічних захворювань, пов'язаних із старінням. До цих захворювань належать нейродегенеративні захворювання, серцево-судинні захворювання, метаболічні захворювання тощо, всі з яких призводять до втрати пацієнтами нормальних життєвих здібностей, інвалідності або навіть смерті.

Хвороба Альцгеймера - це прогресуюче неврологічне захворювання, яке спричиняє проблеми з пам'яттю, мисленням і поведінкою у людей похилого віку. Найчастіше вона виникає у осіб віком 60 років і старше. Причиною хвороби є поступова втрата нейронів у корі головного мозку та гіпокампі, а також аномальне відкладення β -амілоїдного білка ($A\beta$) і формування сенільних бляшок. Додатково, гіперфосфорилування тау-білків спричиняє утворення нейрофібрилярних клубків, що призводить до порушення пам'яті та зниження когнітивних функцій.

Хвороба Паркінсона (ХП) - це хронічне і прогресуюче нейродегенеративне захворювання, що супроводжується порушеннями рухової активності у людей похилого віку. Через дефіцит дофаміну в смугастому тілі мозку у пацієнтів із ХП спостерігаються дискінезії — порушення амплітуди та швидкості рухів, ригідність кінцівок або тремор у стані спокою. Для дофамінергічних нейронів при ХП характерна наявність тілець Леві — включень у цитоплазмі клітин, які містять масове скупчення білка α -синуклеїну (α -syn). У пацієнтів з хворобою Паркінсона агрегація α -синуклеїну (α -syn) широко вважається одним із головних чинників розвитку захворювання. Олігомери α -syn утворюють великі, нерозчинні, нейротоксичні фібрили, відомі як тільця Леві. Ці олігомери здатні поширюватися від клітини до клітини по всьому мозку, тим самим посилюючи прогресування хвороби Паркінсона.

Серцева недостатність (СН). На сьогодні понад 64 мільйони людей у світі страждають на серцеву недостатність, і ця проблема набуває дедалі більшої

актуальності. Дослідження свідчать, що старіння серцевого м'яза є критичним фактором ризику порушення серцевої функції та прогресування СН. Сенесцентні кардіоміоцити відіграють ключову роль у порушеннях провідності, підвищенні частоти серцевих скорочень, дисфункції мітохондрій, посиленому оксидативному стресі та метаболічних порушеннях.

Атеросклероз. Старіння судин - це процес структурних і функціональних змін, викликаних віком, які відбуваються у судинній системі. Порушення функції судин сприяє розвитку вікових захворювань, таких як атеросклероз, гігантоклітинний артеріт і хвороба Альцгеймера, і є однією з провідних причин захворюваності та смертності серед людей літнього віку.

Ендотеліальні клітини відіграють ключову роль у регуляції судинного тонуусу шляхом секреції вазоактивних речовин і факторів росту. У разі атеросклерозу часто спостерігається наявність сенесцентних (старіючих) ендотеліальних клітин. Такі клітини виробляють більше ендотеліну-1 і менше оксиду азоту, що спричиняє судинне запалення, погіршення розширення судин, порушення цілісності ендотелію та, як наслідок, розвиток судинного старіння і атеросклерозу. Накопичення сенесцентних ендотеліальних клітин призводить до судинної дисфункції, а остання, у свою чергу, сприяє подальшій активації процесів клітинного старіння — утворюючи патологічне замкнене коло.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) - це глобальна проблема охорони здоров'я, особливо серед людей літнього віку. Захворювання характеризується дефектною секрецією інсуліну, гіперглікемією та гіперліпідемією. Частота випадків ЦД2 стрімко зростає серед осіб старше 65 років. Старіння та ожиріння є основними факторами ризику розвитку ЦД2, а збільшення кількості сенесцентних β -клітин підшлункової залози пов'язане з патогенезом захворювання.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) пов'язана зі старінням і є однією з форм хронічного захворювання печінки. Основною ознакою НАЖХП є накопичення жиру в гепатоцитах (клітинах печінки). Залежно від морфологічних змін у печінці НАЖХП класифікують на два типи: неалкогольний стеатоз печінки (NAFL), також відомий як проста жирова

інфільтрація; неалкогольний стеатогепатит (NASH), який супроводжується запаленням і фіброзом, а в подальшому може прогресувати до цирозу або навіть гепатоцелюлярної карциноми.

Остеоартрит - це хронічне захворювання, пов'язане із запальними процесами, що характеризується болем у суглобах, втратою хрящової тканини та запаленням суглобів. Хрящ на поверхні суглобів забезпечує гладку поверхню для безболісного руху. Втрата хряща є однією з ключових патологічних ознак остеоартриту.

Остеопороз - захворювання кісток, пов'язане зі старінням, яке характеризується зменшенням кісткової маси та пошкодженням мікроструктури кістки. Нормальний процес ремоделювання кісток вимагає балансу між утворенням кісткової тканини, що здійснюється остеобластами, та резорбцією (розсмоктуванням) кістки, яку виконують остеокласти. З віком анаболічний шлях (утворення кістки) пригнічується, тоді як катаболічний шлях (резорбція кістки) активується. Вікові втрати кісткової тканини зумовлені зменшенням кількості остеобластів.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) - це захворювання легень, яке характеризується наявністю хронічного бронхіту або емфіземи, що призводить до обмеження повітряного потоку. Частота захворюваності на ХОЗЛ висока серед літніх людей, особливо у віці понад 65 років. Структурні та фізіологічні особливості старіючих легень значною мірою збігаються з характеристиками легень при ХОЗЛ; до таких особливостей належать збільшення розміру альвеол та об'єму легень в кінці видиху без руйнування стінок альвеол.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) - це поширене урологічне захворювання серед чоловіків середнього та старшого віку, пов'язане з розростанням залозистої та стромальної тканини простати. З віком ризик розвитку ДГПЗ значно зростає, що робить вік одним із головних факторів ризику. Патогенез захворювання включає підвищення експресії андрогенних рецепторів, збільшення рівня факторів росту, які сприяють запаленню, розвиток

метаболічного синдрому, а також зміни в ендокринній системі і нейротрансмітерах, спричинені окислювальним стресом і взаємодіями між епітеліальними та мезенхімальними клітинами. Ці механізми призводять до порушення балансу між проліферацією (розмноженням) і апоптозом (запрограмованою загибеллю) клітин епітелію та стромы простати, що в кінцевому результаті викликає збільшення кількості клітин і розростання тканини простати.

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) - це дегенеративне захворювання макули, яке призводить до значного погіршення зору у літніх людей. На ранніх стадіях ВМД клінічно проявляється відкладенням ліпопротеїнових друзенів на мембрані Бруха, що супроводжується пігментними порушеннями в пігментному епітелії сітківки (ПЕС). З часом захворювання прогресує у дві пізні форми: суху (атрофічну) та вологу (неоваскулярну) ВМД.

Пресбікусис, також відомий як вікове погіршення слуху (ВПС), — це прогресуюча форма сенсоневральної втрати слуху, яка розвивається з віком і є поширеним станом серед літніх людей.

Рак. Старіння є найбільшим фактором ризику виникнення раку, оскільки з віком накопичується клітинне ушкодження, що призводить до мутацій і порушень у регуляції клітинного росту. Крім того, старіння супроводжується зниженням ефективності імунної системи, що погіршує здатність організму виявляти та знищувати ракові клітини. Сенесцентні клітини виділяють прозапальні цитокіни та фактори росту (сенесцентно-асоційований секреторний фенотип, SASP), які можуть створювати сприятливе середовище для пухлинного росту.

Перелік сучасних біотехнологічних підходів, які застосовуються для лікування багатьох захворювань або є перспективними, та їх характеристика перелічено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 - Аналіз сучасних біотехнологічних підходів

Біотехнологічний підхід	Суть методу	Застосування	Переваги	Недоліки
Клітинна терапія (мезенхімальні стовбурові клітини)	Введення алогенних або аутологічних MSC для регенерації тканин та зменшення запалення	Артроз, саркопенія, хронічні запальні процеси	Потенціал до омолодження, імуносупресивна дія	Висока вартість, нормативні обмеження, ризики мутацій
Генна терапія	Внесення генетичного матеріалу для корекції клітинних функцій	Корекція дефектів, підвищення продукції факторів росту	Таргетність, довготривалий ефект	Недостатня вивченість, ризик онкогенності, складність доставки
Антитілозалежна терапія (моноклональні антитіла)	Застосування мКАТ для нейтралізації прозапальних цитокінів (наприклад, IL-6, TNF- α)	Хронічне запалення, когнітивні розлади	Висока специфічність, контроль запальних процесів	Висока вартість, побічні ефекти, імуногенність
Біоінженерні пептиди і білки	Застосування синтетичних білкових молекул з регенеративним або протизапальним ефектом	Омолодження шкіри, покращення обміну речовин	Висока біодоступність, синтетичність	Короткочасна дія, потреба в повторному введенні
Пробіотики та постбіотики нового покоління	Введення модифікованих мікроорганізмів або їх метаболітів	Нормалізація мікробіому, зниження запалення	Безпечність, підтримка імунітету	Низька ефективність при важких станах, потреба в індивідуальному підборі
Біомаркери старіння (аналіз омноного профілю)	Оцінка експресії генів, метаболітів, мікроРНК, епігенетичних маркерів	Персоналізація терапії, оцінка біологічного віку	Неінвазивність, точність	Потреба в дорогому обладнанні, складність інтерпретації

Висновки до розділу 2

Біотехнології відкривають нові можливості для здорового старіння. Сучасні біотехнологічні стратегії спрямовані не лише на лікування окремих

вікових захворювань, а й на уповільнення процесів старіння, збереження функціональної активності та підвищення якості життя людей похилого віку.

Клітинна терапія, генна інженерія, моноклональні антитіла, біоінженерні пептиди, пробіотики та біомаркери старіння - це ключові напрями, які активно досліджуються та впроваджуються у світі й поступово знаходять застосування в Україні.

Кожен з підходів має свої унікальні переваги: клітинна терапія забезпечує регенерацію тканин, генна терапія дозволяє коригувати спадкові дефекти, антитілозалежна терапія ефективно контролює хронічне запалення, біоінженерні пептиди сприяють омолодженню, пробіотики нормалізують мікробіом, біомаркери дають змогу персоналізувати підходи до лікування.

Переваги біотехнологічних підходів полягають у високій специфічності, можливості персоналізації терапії, потенціалі для довготривалого ефекту та мінімізації побічних дій у порівнянні з традиційними методами лікування.

Недоліки та обмеження включають високу вартість, складність виробництва, потребу в дорогому обладнанні, нормативні та етичні бар'єри, ризики мутацій або імуногенності, а також недостатню вивченість довгострокових наслідків.

В Україні біотехнологічні підходи до корекції вікових станів поступово впроваджуються в клінічну практику, зокрема клітинна терапія, тканинна інженерія, застосування біомаркерів та пробіотиків. Однак широке використання сучасних методів стримується фінансовими, технологічними та регуляторними викликами.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Біотехнологічні стратегії, що застосовуються для лікування та попередження хвороб, що пов'язані зі старінням

До загальних стратегій, що впливають на пригнічення старіння та зменшення частоти виникнення і розвиток вікових захворювань, сприяючи здоровому старінню та довголіттю, відносяться зміни способу життя, такі як фізичні вправи, дієтичні втручання та зниження ваги. До основної стратегії, спрямованої на боротьбу зі старінням, відноситься медикаментозна терапія, зокрема біологічними лікарськими засобами. Так, антиейджингові препарати діють шляхом зменшення кількості сенесцентних клітин, послаблення фенотипу секреції сенесцентних клітин, прояву протизапальних і антиоксидантних ефектів, а також впливу на численні сигнальні шляхи; зміна метаболізму або складу кишкової мікробіоти за допомогою ліків або шляхом трансплантації мікробіоти також може пригнічувати старіння та вікові захворювання. Крім того, терапія заміщення клітин, трансплантація клітин, генна терапія та імунотерапія можуть застосовуватися для сприяння здоровому старінню та довголіттю, а також для лікування вікових захворювань.

3.1 Сучасні біотехнологічні методи боротьби з хворобою Альцгеймера (ХА)

Нейродегенеративні захворювання, такі як ХА, мають спільні риси, зокрема накопичення агрегованих білків, наприклад, нейрофібрилярних клубків (нейрофібрилярні клубки - скупчення тау-білків у нейронах, які порушують їхню функцію і призводять до загибелі клітин) і тілець Леві (тільця Леві - аномальні скупчення білка α -синуклеїну, які характерні для ХА та інших нейродегенеративних розладів). Одним із основних підходів до терапії ХА є видалення бета-амілоїду ($A\beta$) (бета-амілоїд ($A\beta$) - пептид, який утворює бляшки в мозку при ХА, що спричиняють запалення і загибель нейронів), використовуючи гіпотезу амілоїдного каскаду. Для зменшення утворення $A\beta$

застосовують імунотерапію (за рахунок використання антитіл для зв'язування і видалення патологічних молекул, таких як А β) або інгібують γ - і β -секретазу (γ - і β -секретази - ферменти, які беруть участь у розщепленні білка-попередника амілоїду, що призводить до утворення А β ; їх інгібування зменшує продукцію А β). Накопичення фосфорильованих тау-білків (фосфорильовані тау-білки - модифіковані білки, які утворюють нейрофібрилярні клубки, порушуючи структуру нейронів) у нейронах викликає їх пошкодження і сприяє розвитку ХА, тому вони є ще однією потенційною мішенню для ліків. Проте тривалу ефективність таких препаратів ще потрібно підтвердити, оскільки результати клінічних досліджень залишаються неоднозначними.

Останнім часом зростає інтерес до неамілоїдних мішеней у лікуванні ХА, таких як зменшення запалення та окислювального стресу, захист синапсів і нейронів, вплив на судинні фактори, підтримка мітохондрій та епігенетичні зміни. Також активно досліджується перепрофілювання ліків (використання вже відомих препаратів для нових цілей, наприклад, для лікування ХА). Прикладами таких перепрофільованих засобів є есциталопрам (антидепресант, який може зменшувати когнітивні порушення при ХА) і метформін (протидіабетичний препарат, який має протизапальні та антиоксидантні властивості). Високі концентрації гомоцистеїну (амінокислота, підвищений рівень якої пов'язаний із когнітивними порушеннями) можуть викликати когнітивні порушення, але добавки вітамінів групи В можуть зменшувати ці ефекти, особливо у людей із супутніми захворюваннями. Адуканумаб (моноклональне антитіло, яке зв'язує і видаляє А β -бляшки, уповільнюючи прогресування ХА), перша терапія, що модифікує перебіг ХА, почала досліджуватися у 2021 році для пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями та легкою формою ХА.

На сьогодні інгібітори холінестерази, такі як такрин (препарат, який підвищує рівень ацетилхоліну, покращуючи когнітивні функції) і донепезил (інгібітор холінестерази, який використовується для полегшення симптомів ХА), застосовуються для полегшення симптомів ХА. Проте зі збільшенням віку та погіршенням стану кількість активних нейронів зменшується, що ускладнює

терапію. Основними схваленими препаратами є інгібітори ацетилхолінестерази (фермент, що розщеплює ацетилхолін, нейротрансмітер, важливий для пам'яті; інгібітори підвищують його рівень) та антагоністи NMDA-рецепторів (рецептори глутамату, надлишкова активація яких спричиняє нейротоксичність; їх антагоністи зменшують ушкодження нейронів). Інгібітори ацетилхолінестерази зменшують гідроліз ацетилхоліну (нейротрансмітер, що забезпечує передачу сигналів у мозку, важливий для пам'яті та навчання), що виділяється з пресинаптичних нейронів у синаптичну щілину, що підсилює стимуляцію холінергічних рецепторів і покращує когнітивні функції у пацієнтів із легкою та помірною ХА. Мемантин (антагоніст NMDA-рецепторів, який регулює надлишкову активність глутамату, зменшуючи нейротоксичність), представник антагоністів NMDA-рецепторів, регулює активність глутамату (основний збуджуючий нейротрансмітер у мозку, надлишок якого може пошкоджувати нейрони) для терапії прогресуючої ХА. Натрію олігоманнат (препарат, який впливає на кишкову мікробіоту, зменшуючи запалення в мозку) та адуканумаб використовуються для помірних стадій ХА. Хоча ці методи можуть полегшувати когнітивні порушення та покращувати якість життя, клінічні дані за останні 20 років свідчать про їхню обмежену ефективність у зупиненні прогресування ХА.

Порушення видалення дисфункційних мітохондрій є важливим механізмом ХА. Розробка методів для корекції мітофагії (процес автофагії, який видаляє пошкоджені мітохондрії, підтримуючи здоров'я клітин) могла б покращити терапію, якщо виявити нові регулятори мітофагії. Недавнє дослідження з використанням некерованого машинного навчання, включаючи векторне представлення молекулярної структури, фармакофорні та конформаційні відбитки, а також міжвидові методи, дозволило знайти дві природні сполуки - кемпферол (флавоноїд із антиоксидантними властивостями, що захищає нейрони) і рапонтогенін (природна сполука, яка має нейропротекторні ефекти), що покращують виживання глутаматергічних і

холінергічних нейронів, зменшують ураження $A\beta$ і тау, а також покращують пам'ять у тварин.

3.2 Сучасні біотехнологічні методи боротьби з хворобою Паркінсона (ХП)

Серед новітніх біотехнологічних підходів до терапії ХП особливу увагу приділяють трансплантації клітин (метод заміни пошкоджених клітин здоровими, наприклад, дофамінергічними нейронами) і генній терапії (введення генів для корекції функцій клітин, наприклад, для відновлення дофамінового обміну). Проте ці методи ще на стадії експериментів. Зокрема, трансплантація індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (клітини, які можуть диференціюватися в будь-який тип клітин, включаючи нейрони) людини в дофамінергічні нейрони (нейрони, що синтезують дофамін, нейротрансмітер, якого бракує при ХП) приматів сприяє утворенню щільних нейритів у смугастому тілі.

Одним із підходів до покращення стану при ХП є зниження експресії α -синуклеїну (білок, який накопичується у вигляді тілець Леві при ХП, спричиняючи токсичність для нейронів). Терапія, спрямована на специфічні посттрансляційно модифіковані форми α -синуклеїну, такі як фосфорильовані, нітровані, окислені або укорочені, також розглядається як потенційна стратегія.

Шлунково-кишкова дисфункція є важливим фактором у розвитку ХП. Складний зв'язок між кишковою мікробіотою і мозком, включаючи блукаючий нерв та α -синуклеїн в ентеральній нервовій системі, змінює проникність кишечника і викликає запалення. Це також впливає на склад мікробіому та їхню метаболічну активність.

3.3 Сучасні біотехнологічні методи лікування серцевої недостатності (СН)

З віком серце може втрачати свою ефективність, що призводить до розвитку серцевої недостатності (СН). Для уповільнення прогресування СН застосовують антиейджингові стратегії, зокрема засоби, що гальмують клітинне старіння. Терапія інгібітором натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) дапагліфлозином (білок у нирках, який сприяє поглинанню глюкози; дапагліфлозин - препарат, що блокує цей процес, знижуючи навантаження на

серце) протягом 12 тижнів значно покращує серцеву функцію та фізичну витривалість у хворих на СН зі збереженою фракцією викиду (відсоток крові, який серце виштовхує за одне скорочення; збереження її вказує на нормальну здатність серця до скорочення, але з порушеннями розслаблення). Цей метод підвищує якість життя та добре переноситься пацієнтами з хронічною СН. Навітоклак (навітоклак (ABT263) - інгібітор Bcl-2, який сприяє загибелі старіючих клітин), інгібітор Bcl-2 (білок, що запобігає апоптозу; його інгібування активує загибель пошкоджених клітин), спрямований на клітинне старіння та стимулює апоптоз у сенесцентних кардіоміоцитах. Цей препарат може покращувати систолічну функцію лівого шлуночка, швидкість провідності, зменшувати міокардіальний фіброз і гіпертрофію серця.

Циклоастрагенол, основна речовина рослини *Astragalus membranaceus*, має антиейджингові, протизапальні та антифібротичні ефекти. Як єдиний відомий активатор теломерази (фермент, що подовжує теломери, захисні кінці хромосом, уповільнюючи старіння клітин), він гальмує вкорочення теломер шляхом підвищення експресії теломерази.

Терапія заміщення клітин - інноваційний підхід до СН, спрямований на відновлення функції через введення достатньої кількості диференційованих людських стовбурових клітин (клітини, здатні перетворюватися в різні типи тканин, тут - для заміни пошкоджених кардіоміоцитів). Дослідження показали, що клітини Sc1+ (маркер стовбурових клітин кісткового мозку, що беруть участь у регенерації) з кісткового мозку молодих мишей, пересажені літнім тваринам, уповільнюють старіння та сприяють регенерації ендотеліальних клітин серця. Ці підходи обіцяють розробку методів для відновлення пошкоджених сердець.

Регенеративне лікування на основі мезенхімальних стовбурових клітин (MSC) (мультипотентні клітини, що можуть диференціюватися в різні типи тканин, включаючи серцеві) є перспективним напрямком. Проте важливо враховувати цитотоксичність під час вибору MSC-терапії. Такі стратегії можуть

додатково стимулювати паракринні ефекти (вплив клітин через виділення сигнальних молекул на сусідні клітини), що важливо для регенерації серця.

Розробляються різні методи регенерації серця, кожен із перевагами та труднощами. Наприклад, стимуляція ендогенної регенерації через мобілізацію резидентних стовбурових клітин (резидентні стовбурові клітини - клітини, що вже присутні в серці і можуть регенерувати тканину) є ключовим етапом. Майбутні дослідження мають зосередитися на підвищенні регенеративної здатності ендогенних серцевих ендотеліальних клітин для неоваскулогенезу (утворення нових кровоносних судин у пошкодженому серці). Проте розробка терапій потребує врахування внутрішніх і зовнішніх регуляторів, зокрема імунологічної активності, взаємодії з резидентними клітинами та позаклітинним матриксом.

З початку проєкту «Мікробіом людини» дослідження кишкової мікроекології стрімко розвиваються, відкриваючи нові шляхи для вивчення механізмів дії ліків при СН. Дослідження показали, що корекція кишкової мікробіоти чи пов'язаних ферментів регулює метаболізм мікробів і знижує рівень триметиламін оксиду (ТМАО) (метаболіт мікробів, високий рівень якого пов'язаний із серцево-судинними захворюваннями). Це може покращувати стан при СН. Олігосахариди альгінату калію змінюють склад мікробіоти, підвищуючи її різноманітність, що запобігає гіпертензії і СН у щурів. Таким чином, дослідження мікробіоти можуть розширити терапевтичні підходи до СН.

3.4 Сучасні біотехнологічні методи лікування атеросклерозу

Протягом останніх десятиліть епідеміологічні, клінічні та базові дослідження довели, що дієтичні заходи є ключовими для уповільнення старіння, зміцнення здоров'я та профілактики. Поєднання низькожирової дієти з медикаментозною терапією посилює лікувальний ефект.

Серед медикаментів використовують сенолітики (препарати, що видаляють старіючі клітини, зменшуючи запалення та пошкодження судин), які діють проти старіння, ідентифікуючи та впливаючи на старіючі клітини. До них належать дазатиніб (протипухлинний препарат із сенолітичними властивостями)

та кверцетин (природний флавоноїд із антиоксидантними ефектами). Комбінація цих препаратів зменшує маркери старіння, покращує вазомоторну функцію та знижує кальцифікацію аорти у мишей із гіперхолестеринемією (пояснення: гіперхолестеринемія - підвищений рівень холестерину в крові, що сприяє атеросклерозу).

Запобігання секреторній активності старіючих клітин і зменшення шкідливого впливу міжклітинної комунікації також застосовується при боротьбі зі старінням. Це спонукало до створення сеноморфів (препарати, що пригнічують шкідливі секрети старіючих клітин, не знищуючи їх), серед яких метформін (протидіабетичний препарат із антиейджинговими ефектами).

3.5 Сучасні біотехнологічні методи лікування цукрового діабету 2 типу (ЦД2)

Старіння панкреатичних β -клітин (клітини підшлункової залози, що виробляють інсулін) і адипоцитів (жирові клітини, що впливають на метаболізм і чутливість до інсуліну) викликає інсулінорезистентність і порушення метаболічного гомеостазу. У цих клітинах виявлені унікальні маркери та механізми клітинного старіння, тому сенотерапевтичні стратегії для жирової тканини та β -клітин різняться. Сеноліз вибірково усуває сенесцентні клітини (клітини, що припинили ділитися і виділяють запальні речовини), не зачіпаючи здорові. У трансгенній моделі INK-ATTAC (генетична система, що активує загибель сенесцентних клітин) обробка гомодимеризатором В/В (хімічна сполука, що запускає апоптоз у p16-позитивних клітинах) знищує клітини з високим рівнем p16 (маркер старіння клітин). У мишей на дієті з високим вмістом жирів ця обробка покращує функцію β -клітин і толерантність до глюкози. Сенолітичний препарат АВТ263 (інгібітор Bcl-2 із сенолітичними властивостями), інгібітор Bcl-2, покращує метаболізм глюкози та функцію β -клітин, знижуючи маркери старіння і SASP (фенотип секреції сенесцентних клітин, що включає запальні молекули). Проте АВТ263 може бути токсичним для тромбоцитів, спричиняючи тимчасову тромбоцитопенію і тромбопатію. Інші сенолітики, як-от АВТ-199 (селективний інгібітор Bcl-2) і АВТ737 (інгібітор Bcl-

2, Bcl-xL і Bcl-w), також видаляють сенесцентні β -клітини. Дасатиніб і кверцетин ефективно усувають клітини з високим p16 і p21 (p21 - ще один маркер старіння клітин) у підшлунковій і жировій тканинах.

Сенесцентні β -клітини людини реагують на сеноліз, що створює основу для клінічних застосувань. Ці відкриття підтримують ідею профілактики та полегшення ЦД2 через сеноліз β -клітин.

Сеноморфи (препарати, що пригнічують шкідливі секрети старіючих клітин), як-от ресвератрол (природний поліфенол із антиоксидантними ефектами) і метформін, уповільнюють старіння β -клітин і стабілізують метаболізм у тварин. У діабетиків метформін покращує толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну, зменшуючи вкорочення теломер, запалення та окислення, а також змінюючи кишкову мікробіоту. Проте у людей похилого віку метформін може спричинити дефіцит фолатзалежних вітамінів групи В (вітаміни В, такі як фолієва кислота, важливі для когнітивних функцій), що погіршує когнітивні здібності.

Порушення гомеостазу ендоплазматичного ретикулулу ЕР викликає неправильне згортання проінсуліну і сприяє розвитку ЦД2. Модулятори стресу ЕР, як-от 4-PBA і TUDCA (сполуки, що зменшують стрес у ЕР, покращуючи функцію β -клітин), а також інгібітори PERK (фермент, що активується при стресі ЕР; його інгібування покращує секрецію інсуліну) посилюють роботу β -клітин і секрецію інсуліну.

Перспективним є модулювання кишкової мікробіоти за допомогою пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків і трансплантації фекальної мікробіоти.

3.6 Сучасні біотехнологічні методи лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП)

Основними способами боротьби з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) залишаються зміни способу життя, зокрема дієта, фізична активність і зниження ваги. Серед медикаментів використовують протидіабетичні засоби та препарати для зменшення ваги. Для НАЖХП тестують біологічні препарати ліраглутид (аналог GLP-1, що регулює апетит і метаболізм)

і семаглутид (ще один аналог GLP-1, що знижує жир у печінці), які сприяють втраті ваги та зменшують стеатоз печінки (надлишкове накопичення жиру в печінкових клітинах). Семаглутид також знижує жир у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) (тяжка форма НАЖХП із запаленням і фіброзом), але його вплив на фіброз не підтверджений. Агоністи PPAR, як-от сароглітазар (подвійний агоніст PPAR α/γ , що регулює ліпідний обмін і чутливість до інсуліну) і елафібран (агоніст PPAR $\alpha/\beta/\delta$, що покращує метаболізм і зменшує запалення), покращують функцію печінки, знижують інсулінорезистентність, дисліпідемію і стеатоз.

Зменшення запальних факторів у печінці можливо завдяки пробіотикам і трансплантації фекальної мікробіоти від здорових донорів. Також є позитивний досвід використання кордицепіну (сполука гриба *Cordyceps militaris* із протизапальними та метаболічними ефектами).

3.6 Сучасні біотехнологічні підходи до лікування остеоартриту (ОА)

Дослідження показали, що комбінація дасатинібу та кверцетину, яка належить до сенолітичних засобів, успішно видаляє старіючі клітини в суглобах, зменшуючи прояви ОА у мишей старшого віку. Препарат UBX0101 (експериментальний препарат, розроблений для лікування ОА, який діє як сенолітик, видаляючи старіючі клітини в суглобах), що функціонує як Е3 убіквітин-протеїнова лігаза (фермент, який відіграє ключову роль у системі убіквітинізації, позначаючи білки, такі як p53, для їх деградації в клітинах, що допомагає регулювати клітинний цикл і запобігати накопиченню пошкоджених білків), специфічно розкладає білок p53 (пухлинний супресорний білок, який контролює клітинний цикл і апоптоз; його надлишок може сприяти старінню клітин, а його деградація допомагає відновити баланс), пригнічуючи його взаємодію з MDM2 (білок, який регулює активність p53, зв'язуючись із ним; блокування цієї взаємодії дозволяє контролювати рівень p53). У мишачій моделі ін'єкції UBX0101 ефективно знищували сенесцентні клітини, зменшували втрату протеогліканів (молекули в хрящовій тканині, які забезпечують її еластичність і амортизацію; їхня втрата призводить до дегенерації хряща при ОА), що

допомагало зменшити руйнування хряща та біль, спричинені ОА. Фенофібрат, активатор PPAR α (рецептор, який активує гени, пов'язані з метаболізмом жирів і протизапальними процесами; фенофібрат стимулює апоптоз старіючих клітин), сприяє апоптозу SA- β -gal-позитивних хондроцитів (клітини хряща; SA- β -gal-позитивні клітини вказують на їхнє старіння), очищаючи їх. Фізетин, препарат із групи флавоноїдів, зменшує запальні процеси та продовжує життєздатність хондроцитів. Навітоклак (ABT263) знищує p16-позитивні хондроцити (p16 — це маркер старіння клітин, який накопичується в сенесцентних клітинах), стимулюючи їх апоптоз.

Сеноморфіки (препарати, які не знищують старіючі клітини, а пригнічують їхні шкідливі секрети, такі як SASP, зменшуючи запалення) усувають SASP (фенотип секреції сенесцентних клітин, набір запальних молекул, які старіючі клітини виділяють, сприяючи запаленню та пошкодженню тканин) сенесцентних клітин. Такі засоби, як лутікізумаб (інгібітор IL-1 α та IL-1 β , прозапальні цитокіни, що сприяють запаленню при ОА), етанерцепт (інгібітор TNF, пухлинний некроз фактора, ключовий медіатор запалення) і канакінумаб (антитіло проти IL-1 β), показали позитивні результати в клінічних дослідженнях. Вимкнення гена MMP13 у хондроцитах (фермент, який розщеплює позаклітинний матрикс хряща, сприяючи його деградації при ОА) зменшує ушкодження меніска та зв'язок, спричинені ОА. Застосування CL821989, селективного інгібітора MMP13, у мишей полегшує симптоми ОА, підвищуючи вміст колагену та запобігаючи загибелі хондроцитів. Метформін, кверцетин, A-769662 і Protectin DX уповільнюють розвиток ОА у мишачій моделі шляхом активації шляху AMPK (фермент, що регулює енергетичний обмін і має протизапальні властивості). Рапаміцин гальмує дегенерацію хряща, стимулюючи автофагію в мишачій моделі ОА, хоча він має побічні ефекти, зокрема гіперліпідемію (пояснення: підвищений рівень ліпідів у крові), розлади травлення, а також респіраторні та сечові інфекції, які, втім, часто є оборотними.

3.6 Сучасні біотехнологічні підходи до лікування остеопорозу (ОП)

Видалення сенесцентних клітин може зменшити розвиток ОП. Трансген INK-АТТАС, який кодує індуковану каспазу 8 (каспаза 8 - фермент, що запускає апоптоз, а INK-АТТАС - це генетична система, яка активує його в сенесцентних клітинах), вибірково експресується в сенесцентних клітинах і знищує їх у мишей. У мишачій моделі INK-АТТАС введення AP20187 ефективно видаляло p16-позитивні клітини, зменшувало кількість сенесцентних кісткових клітин, знижувало втрату трабекулярної кістки в хребті (губчаста частина кістки, що забезпечує її міцність і еластичність) та кортикальної кістки в стегні (щільний зовнішній шар кістки), а також покращувало міцність кісток. Проте цей метод не рекомендують для використання в людей. Сенолітики впливають на антиапоптозний шлях сенесцентних клітин і викликають їх апоптоз без пошкодження здорових клітин.

Сеноморфні препарати, зокрема інгібітори JAK (ферменти, що беруть участь у передачі сигналів запалення) і mTOR (сигнальний шлях, що регулює клітинний ріст і старіння), не знищують сенесцентні клітини, але пригнічують виділення компонентів SASP. Інгібітор JAK руксолітиніб зменшує обсяг секретому сенесцентних клітин, знижує рівень прозапальних факторів, покращує мікроархітектуру трабекулярної кістки хребта та міцність кісток. Також повідомлялося, що ресвератрол, апоцинін (інгібітор NADPH-оксидаз, ферментів, що виробляють реактивні форми кисню, які сприяють запаленню) і SRT3025 (активатор Sirt1, білок, що регулює старіння та метаболізм) зменшують втрату кісткової маси та покращують її структуру в тваринних моделях.

Мезенхімальні стовбурові клітини (MSC) є мультипотентними і можуть диференціюватися в остеобласти (клітини, що формують кісткову тканину), адипоцити або хондроцити. Трансплантація MSC сприяє диференціації остеобластів, пригнічує активацію остеокластів (клітини, що руйнують кісткову тканину під час резорбції) і відновлює баланс між формуванням і резорбцією кістки. Перспективними є терапії з використанням некодуючих РНК і позаклітинних везикул для підвищення ефективності MSC.

Пригнічення клітинного старіння є новітньою стратегією для профілактики чи навіть зворотного розвитку вікового ОП, а також для лікування інших вікових захворювань. Цей підхід зосереджується не лише на кістках, а на механізмах старіння організму загалом. Якщо клінічні дослідження підтвердять доклінічні результати, це може значно покращити здоров'я літніх людей.

3.7 Сучасні біотехнологічні підходи до лікування раку

Стимуляція сенесценції ракових клітин (стан, коли клітини припиняють ділитися, що може гальмувати їхній ріст) є одним із способів боротьби з пухлинами, обмежуючи їхнє розмноження. SASP (секреторний фенотип сенесцентних клітин, що включає запальні молекули) від сенесцентних клітин залучає імунні клітини та стримує ріст сусідніх пухлин. Проте тривале накопичення SASP може стимулювати ріст пухлин і метастази. Ідеальний підхід включає терапію, що викликає сенесценцію, і сенолітичну терапію (метод видалення старіючих клітин).

Сенесценцію пухлинних клітин можуть викликати хіміотерапія, підвищення експресії CDK (циклічно залежні кінази, що регулюють клітинний цикл), скорочення теломер, епігенетична модуляція (зміни активності генів без зміни ДНК) та індукція онкогенів (гени, що сприяють розвитку раку). Хіміотерапевтичні засоби, як-от інгібітори топоізомерази I і II (доксорубіцин, даунорубіцин, мітоксантрон, етопозид, камптотецин, препарати, що порушують реплікацію ДНК у ракових клітинах), платинові сполуки (цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин), алкілюючі агенти (темозоломід, дакарбазин, бусульфан) та інгібітори мікротрубочок (паклітаксел, доцетаксел, алкалоїди вінка), викликають сенесценцію. Інгібітори CDK (палбоцикліб, абемацикліб, рибоцикліб, PF-06873600, ICEC0942, SY-1365, SY-5609, LY3405105, CDK12-IN-3, препарати, що зупиняють клітинний цикл ракових клітин) припиняють ріст пухлин. Інгібітори теломерази (BIBR15, GRN163L, засоби, що прискорюють скорочення теломер, викликаючи сенесценцію) і препарати, що впливають на епігенетику (децитабін, GCN5, p300/CBP, PCAF, Tip 60), також сприяють цьому процесу.

SASP від пухлинних клітин може викликати сенесценцію сусідніх клітин через секрецію цитокінів IL-1 α , IL-6 і IL-8. Імунні клітини, залучені SASP, знищують пухлинні клітини, але тривалий вплив SASP сприяє росту пухлин. Сенолітики, як-от навітоклак (ABT263, ABT737, інгібітор Bcl-2, що викликає апоптоз), і дасатиніб, кверцетин, фізетин, через шлях PI3K-AKT (сигнальний шлях, що регулює виживання клітин) усувають сенесцентні клітини, зменшуючи побічні ефекти.

Через різноманітність пухлин немає універсального препарату для сенесценції. Труднощі виникають у оцінці ефекту сенесценції та її впливу на нормальні клітини. Тривалий SASP може стимулювати рак, тому пошук специфічних препаратів для сенесцентної терапії є пріоритетом.

3.2 Аналіз біотехнологічних стратегій для лікування хвороб, пов'язаних із старінням

Аналіз зв'язку виникнення певної групи хвороб (остеоартрит (ОА), остеопороз (ОП), хвороба Альцгеймера (ХА), хвороба Паркінсона (ХП), серцева недостатність (СН), атеросклероз, цукровий діабет 2 типу (ЦД2), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ), вікова макулярна дегенерація (ВМД), пресбіакузис, рак) зі старінням та основних стратегій їх лікування дозволив їх згрупувати.

1. Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами (MSC) - використовуються для регенерації пошкоджених тканин і модуляції запальних процесів.

Застосовується при таких хворобах:

Серцева недостатність (СН): MSC сприяють регенерації серцевих клітин, стимулюють паракринні ефекти та можуть зменшувати цитотоксичність, підтримуючи відновлення пошкодженого серця.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ): У щурів із ХОЗЛ MSC відновлюють ушкоджені тканини завдяки протизапальним ефектам і виділенню факторів росту.

Остеопороз (ОП): Трансплантація MSC підвищує диференціацію остеобластів, блокує активацію остеокластів і відновлює баланс між формуванням і резорбцією кістки.

2. Терапія індукованими плюрипотентними стовбуровими клітинами (iPSC) - iPSC використовуються для створення диференційованих клітин (наприклад, RPE) для заміщення пошкоджених тканин.

Застосовується при таких хворобах:

Вікова макулярна дегенерація (ВМД): Трансплантація RPE-клітин, отриманих із iPSC, покращує зір (корегована гострота зору та оцінка VFQ-25) у хворих на суху форму ВМД.

Хвороба Паркінсона (ХП): Трансплантація iPSC у дофамінергічні нейрони приматів сприяє формуванню нейритів у смугастому тілі, хоча метод ще експериментальний.

Пресбіакузис: Трансплантація нейронних стовбурових клітин (включно з iPSC-похідними) у мишей частково відновлює слухову функцію.

3. Терапія ембріональними стовбуровими клітинами - використання ембріональних стовбурових клітин для створення тканинних моношарів для трансплантації.

Застосовується при таких хворобах:

Вікова макулярна дегенерація (ВМД): Пересадка моношарів RPE, отриманих із ембріональних стовбурових клітин, покращує зір у літніх пацієнтів із сухою ВМД.

4. Сенолітична терапія - видалення сенесцентних (старіючих) клітин для зменшення запалення та прогресування захворювань.

Застосовується при таких хворобах:

Остеоартрит (ОА): Комбінація дасатинібу та кверцетину, а також UBX0101 видаляють сенесцентні клітини, зменшуючи деградацію хряща та біль.

Остеопороз (ОП): Дасатиніб із кверцетином та INK-АТТАС із AP20187 знищують p16-позитивні клітини, покращуючи міцність кісток.

Серцева недостатність (СН): Навітоклак активує апоптоз сенесцентних кардіоміоцитів, покращуючи серцеву функцію.

Атеросклероз: Дасатиніб і кверцетин зменшують маркери старіння та кальцифікацію аорти.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2): АВТ263, АВТ-199, АВТ737, дасатиніб і кверцетин видаляють сенесцентні β -клітини, покращуючи метаболізм глюкози.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ): Дасатиніб і кверцетин тестувалися для потенційного впливу, хоча ефективність не підтверджена.

Рак: Навітоклак (АВТ263, АВТ737), дасатиніб, кверцетин і фізетин усувають сенесцентні пухлинні клітини після індукції сенесценції.

5. Сеноморфна терапія - пригнічення секреції шкідливих речовин (SASP) сенесцентними клітинами без їхнього знищення.

Застосовується при таких хворобах:

Остеоартрит (ОА): Інгібітори JAK (наприклад, руксолітиніб) і mTOR зменшують запалення, пов'язане з SASP.

Остеопороз (ОП): Руксолітиніб і інгібітори mTOR пригнічують секрецію SASP, покращуючи кісткову структуру.

Атеросклероз: Метформін виступає як сеноморф, зменшуючи запальні ефекти старіючих клітин.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2): Ресвератрол і метформін стабілізують метаболізм β -клітин, зменшуючи запалення.

6. Антиоксидантна терапія - захист клітин від окислювального стресу за допомогою антиоксидантів.

Застосовується при таких хворобах:

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ): Глутатіон, ердостейн і ресвератрол покращують дихальну функцію та зменшують загострення.

Хвороба Паркінсона (ХП): Флавоноїди, каротиноїди, кверцетин, куркумін і ресвератрол знижують ризик розвитку.

Вікова макулярна дегенерація (ВМД): Антиоксидантні формули, середземноморська дієта, ресвератрол, коензим Q10 і мелатонін зменшують окислювальний стрес.

Пресбіакузис: α -ліпоєва кислота, мелатонін, EGb761, euk-207, коензим Q10 і вітамін С захищають від вікового порушення слуху.

Рак: Антиоксиданти можуть підтримувати баланс окислювального стресу під час терапії.

7. Імунотерапія - використання антитіл для видалення патологічних молекул.

Застосовується при таких хворобах:

Хвороба Альцгеймера (ХА): Адуканумаб (моноклональне антитіло проти амілоїду) модифікує перебіг ХА, видаляючи бета-амілоїд.

8. Генна терапія - корекція генетичних дефектів або експресії генів для терапевтичного ефекту.

Застосовується при таких хворобах:

Хвороба Паркінсона (ХП): Генна терапія розглядається як експериментальний метод для регуляції дофамінового обміну.

9. Трансплантація фекальної мікробіоти - відновлення балансу кишкової мікробіоти для впливу на метаболізм і запалення.

Застосовується при таких хворобах:

Серцева недостатність (СН): Вплив на рівень ТМАО і регуляція метаболізму мікробів.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2): Пробіотики, пребіотики, синбіотики та трансплантація мікробіоти покращують метаболічний баланс.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП): Трансплантація від здорових донорів зменшує запалення в печінці.

Хвороба Паркінсона (ХП): Експериментальна трансплантація мікробіоти впливає на зв'язок кишечник-мозок.

10. Хірургічне втручання - механічне видалення або корекція уражених тканин.

Застосовується при таких хворобах:

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ): Трансуретральна резекція простати є найефективнішим довготривалим методом.

11. Терапія з модуляцією епігенетики та сигнальних шляхів - вплив на генну експресію або сигнальні каскади для регуляції клітинних процесів.

Застосовується при таких хворобах:

Хвороба Альцгеймера (ХА): Вплив на неамілоїдні мішені, епігенетичні зміни та захист мітохондрій.

Рак: Інгібітори CDK, теломерази та епігенетичні модулятори (децитабін, гістондеацетилазні інгібітори) викликають сенесценцію пухлинних клітин.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2): Модулятори стресу ендоплазматичного ретикулуму (4-PBA, TUDCA, інгібітори PERK) покращують функцію β -клітин.

12. Традиційна медицина та фітотерапія - використання природних сполук для протизапального, антиоксидантного або регенеративного ефекту.

Застосовується при таких хворобах:

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ): Куркумін зменшує пневмоніт.

Хвороба Паркінсона (ХП): *Sargassum serratifolium*, апреміласт і сіноменін знижують запалення.

Серцева недостатність (СН): Циклоастратегенол, екстракт *Eriobotrya japonica*, *Alpinia Oxyphylla* Fructus і *Aconitum carmichaelii* підтримують серцеву функцію.

Вікова макулярна дегенерація (ВМД): Ресвератрол і коензим Q10 зменшують окислювальний стрес.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП): Кордицепін і аналоги GLP-1 (ліраглутид, семаглутид) зменшують стеатоз.

Найпоширенішими серед проаналізованих стратегій є: Сенолітична терапія, антиоксидантна терапія та терапія стовбуровими клітинами (MSC, iPSC)

застосовуються для кількох захворювань, що свідчить про їхню універсальність у боротьбі зі старінням і запаленням.

Хвороби з найбільшим розмаїттям підходів: ХОЗЛ, ЦД2, ВМД і рак мають широкий спектр біотехнологічних стратегій, від стовбурових клітин до епігенетичних методів.

Але багато методів (наприклад, трансплантація мікробіоти, генна терапія) перебувають на ранніх стадіях, що вказує на потребу в подальших дослідженнях.

Аналіз біотехнологічних стратегій показує, що в Україні переважають традиційні методи (хірургія, фітотерапія, використання метформіну та антиоксидантів), тоді як високотехнологічні підходи (MSC, iPSC, генна терапія, імунотерапія) залишаються недоступними через фінансові, регуляторні та інфраструктурні обмеження. Це підкреслює необхідність розвитку медичних технологій у країні, що може бути реалізовано через інвестиції в дослідження (розвиток MSC, iPSC і генної терапії потребує створення спеціалізованих центрів і фінансування досліджень, що може бути реалізовано через співпрацю з міжнародними партнерами), доступ до препаратів (сенолітики, наприклад, дасатиніб, і імунотерапія, наприклад, адуканумаб, потребують включення до національних протоколів і забезпечення доступності), навчання фахівців (впровадження сучасних методів (наприклад, трансплантація мікробіоти) потребує підготовки кадрів, що може бути підтримано закладами освіти).

Цей аналіз важливий для України, оскільки він визначає прогалини в доступі до сучасних методів і вказує на потенційні напрямки розвитку, які можуть покращити якість медичної допомоги та знизити тягар хронічних захворювань та старіння.

Висновки до розділу 3

Аналіз захворювань, пов'язаних зі старінням (серцева недостатність, ХОЗЛ, ЦД2, атеросклероз, ВМД, рак тощо), та біотехнологічних стратегій (терапія MSC, iPSC, сенолітики, антиоксиданти, генна терапія) свідчить про значний прогрес у розумінні механізмів старіння та розробці методів

профілактики й лікування. Найпоширенішими є антиоксидантна терапія та фітотерапія, тоді як високотехнологічні підходи, такі як трансплантація стовбурових клітин і генна терапія, залишаються перспективними, але потребують подальших досліджень. У контексті України доступними є традиційні методи (хірургія, метформін, антиоксиданти), тоді як інноваційні стратегії обмежені через брак ресурсів. Розвиток цих технологій може суттєво покращити здорове довголіття, особливо з урахуванням глобального старіння населення.

ВИСНОВОК

Протягом багатьох століть люди прагнули здобути довголіття в умовах збереження здоров'я, і ця мета залишається актуальною й досі. Завдяки прогресу в системі охорони здоров'я середня тривалість життя суттєво зросла, однак це супроводжується підвищенням поширеності недуг, зумовлених старінням. Дослідження таких захворювань стало пріоритетним напрямком у наукових розвідках та медичній практиці. Сьогодні розробляються інноваційні методи аналізу, нові лікарські засоби та передові клінічні підходи, які відкривають перспективи для розкриття механізмів старіння та розробки ефективних стратегій профілактики й лікування пов'язаних із ним хвороб. Використання технологій, таких як геноміка, протеоміка, метаболоміка, транскриптоміка на рівні окремих клітин та штучний інтелект, сприяє поглибленому вивченню процесів старіння та розробці методів їхнього уповільнення.

У межах цієї магістерської роботи проведено аналіз сучасних досягнень у дослідженні початку старіння на молекулярному, клітинному та системному рівнях. Молекулярні основи старіння розглянуто з різних ракурсів, включаючи взаємодію між органами, що дало змогу сформулювати цілісне уявлення про цей процес. Вивчення механізмів старіння є однією з найдинамічніших галузей академічних досліджень і складною сферою біомедичних наук. Воно відіграє ключову роль у розробці підходів до уповільнення старіння, зменшення захворюваності та підтримки здорового довголіття. Останніми роками значний внесок у цю галузь внесли дослідження епігенетичної регуляції, протеостазу, аутофагії, клітинного старіння та стовбурових клітин, які визначили нові вектори для наукових розвідок. Незважаючи на це, причини старіння залишаються багатогранними, а його механізми - надзвичайно складними. Хоча запропоновано численні теорії старіння, кожна з них має обмеження в поясненні цієї явища, що вимагає інтегративного підходу. На сьогодні досягнуто значного прогресу в розумінні молекулярних і генетичних механізмів старіння та патогенезу пов'язаних із ним недуг, однак ці знання ще не дозволяють суттєво

вплинути на процес старіння чи зменшити частоту таких захворювань. Отже, попереду ще багато завдань для подальших досліджень.

У роботі також проаналізовано особливості розвитку захворювань, пов'язаних зі старінням, та представлено сучасні втручання й терапевтичні стратегії для їхнього подолання. Останнім часом з'явилися нові технології, фармацевтичні розробки та клінічні методи, які розширюють можливості для вивчення регуляції старіння та лікування відповідних недуг. Хоча деякі з цих підходів ще перебувають на експериментальній стадії й не застосовуються для діагностики чи лікування, вони мають значний потенціал для майбутнього. Лікування та профілактика таких захворювань стикаються з серйозними перешкодами, тому раннє втручання та превентивні заходи, зокрема корекція способу життя, є важливими для забезпечення здорового старіння та зменшення захворюваності. Фармакологічні методи переважно зосереджуються на полегшенні симптомів після початку хвороби, а не на усуненні її причин. Водночас новітні терапевтичні підходи, такі як трансплантація стовбурових клітин, видалення старіючих клітин, стимуляція факторів молодості чи пригнічення факторів старіння, а також регенерація тканин, відкривають нові перспективи. Значний прогрес забезпечений завдяки генній терапії, наноматеріалам для доставки ліків, терапевтичним антитілам і маломолекулярним препаратам, деякі з яких уже впроваджені в клініку, а інші проходять випробування.

Щодо застосування біотехнологічних стратегій в Україні, аналіз показує, що доступ до сучасних методів обмежений. Найпоширенішими є традиційні підходи, такі як хірургічне втручання (наприклад, трансуретральна резекція при доброякісній гіперплазії передміхурової залози) та використання доступних препаратів, як-от метформін (для цукрового діабету 2 типу та атеросклерозу) і антиоксиданти (вітамін С, мелатонін). Фітотерапія (куркумін, ресвератрол) також має певне поширення завдяки доступності. Проте високотехнологічні методи, як-от терапія мезенхімальними (MSC) чи індукованими плюрипотентними стовбуровими клітинами (iPSC), генна терапія, імунотерапія

(наприклад, адуканумаб для хвороби Альцгеймера) та трансплантація фекальної мікробіоти, залишаються недоступними через брак інфраструктури, фінансування та регуляторних рамок. Сенолітична терапія (дасатиніб, кверцетин) використовується частково в онкології, але не як спеціалізований антиейджинговий метод.

Мета медицини старіння еволюціонує від реагування на хвороби до їхньої профілактики та попередження розвитку. Геріатрична медицина дедалі більше зосереджується на управлінні факторами ризику хронічних недуг, пов'язаних зі старінням, через ранні втручання. Дослідження механізмів старіння та відповідних методів профілактики є вирішальними для покращення здоров'я та подовження життя. У контексті глобального старіння населення боротьба зі старінням і забезпечення здорового довголіття є пріоритетами для систем охорони здоров'я та наукових розробок. Незважаючи на численні виклики та невирішені питання, просування здорового старіння матиме значні соціально-економічні та медичні наслідки. Завдяки новим технологіям біології та інноваційним методам розробки ліків дослідження механізмів старіння сприятимуть удосконаленню профілактики, діагностики та лікування пов'язаних із ним захворювань, сприяючи здоровому довголіттю. Для України цей аналіз підкреслює потребу в інвестиціях у медичні технології, підготовці кадрів і співпраці з міжнародними партнерами для інтеграції передових методів, що сприятиме підвищенню якості медичної допомоги.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Методи біотехнологічних досліджень : метод. рек. для викон. практ. робіт здобувачами вищої освіти СВО «Бакалавр» освітньої спец. 162 «Біотехнології та біоінженерія» денної форми навчання / уклад. Є. В. Баркаръ. Миколаїв : МНАУ, 2022. 29 с. URL: <https://surli.li/cjprgra> (дата звернення: 12.04.2025).
2. Методи біотехнологічних досліджень. Частина 2 : курс лекцій для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти ОПП «Біотехнології та біоінженерія» спец. 162 «Біотехнології та біоінженерія» денної форми здобуття вищої освіти / уклад. Є. В. Баркаръ. Миколаїв : МНАУ, 2023. 50 с. URL: <https://surli.cc/cgrkfx> (дата звернення: 12.04.2025).
3. Бодюл А. Оцінка властивостей різних штамів збудника salmonella за використання біотехнологічних методів діагностики в умовах лабораторії Держпродспоживслужби м. Миколаїв : кваліфікаційна робота. Миколаїв, 2024. 75 с. URL: <https://surli.li/fpafv> (дата звернення: 12.04.2025).
4. Гайдаш А. В. Дискурс старіння у драматургії США: проблемне поле, семантика, поетика : монографія. Дніпро : Акцент ПП, 2019. 416 с. URL: https://lib.duan.edu.ua/images/PDF/filol/filol_39.pdf (дата звернення: 12.04.2025).
5. Гладких Ф. В. Вплив кріоконсервованого екстракту плаценти на активність каталази на тлі експериментального аутоімунного міокардиту. *Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності* : матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 9–10 листоп. 2023 р. Вінниця : ТОВ «Твори», 2023. С. 37-39. URL: <https://surli.cc/zhraszg> (дата звернення: 12.04.2025).
6. Долженко М. О. Особливості больового синдрому при політравмі у геронтологічних хворих : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.30 – Анестезіологія та інтенсивна терапія / Харківський національний медичний університет. Харків, 2018. 150 с.

7. Донська О. Дослідження комплексного використання препаратів на основі гіалуронової кислоти та ретиноїдів : кваліфікаційна робота. Харків, 2023. 74 с.

8. Обґрунтування механізмів дії наночастинок ванадатів рідкісноземельних елементів як коректорів репродуктивної здатності самців / В. І. Кошевой та ін. «ЄДИНЕ ЗДОРОВ'Я - 2022» : матеріали Міжнар. наук. конф. присвяч. 100-річчю кафедр ф-ту ветеринарної мед., 22-24 верес. 2022 р. Київ, 2022. С. 132-133. URL: <https://surl.li/akjtoh> (дата звернення: 12.04.2025).

9. Іншина Н. М. Основи молекулярної біології : навч. посіб. Суми : СумДУ, 2019. 121 с. URL: <https://surli.cc/ezyuzl> (дата звернення: 12.04.2025).

10. Козаєва Р. Механізми алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді, та їхня корекція поліфенолами : дис. ... д-ра філ. Миколаїв, 2023. 171 с. URL: <https://surl.li/eswcwv> (дата звернення: 12.04.2025).

11. Матвійчук В. О. Вплив зовнішніх чинників на старіння організму людини. *Єдність навчання і наукових досліджень – головний принцип університету* : матеріали регіональної молодіжної наук.-практ. конф. викладачів, аспірантів, магістрантів, студентів та учнів старших класів, м. Київ, 27 берез. 2024 р. Київ : УДУ імені Михайла Драгоманова, 2024. С. 104-107. URL: <https://surl.li/wktpzk> (дата звернення: 12.04.2025).

12. Застосування фармацевтичних композицій на основі екстрактів з біотехнологічної рослинної сировини як спосіб розв'язання проблем поліпрагмазії в геріатрії / А. Р. Михалець та ін. *Health & Education*. 2024. № 3. С. 100-110. URL: <https://surl.lu/lpkzcl> (дата звернення: 12.04.2025).

13. Пляцук Л. Д., Черниш Є. Ю. Екологічна біотехнологія: принципи створення біотехнологічних виробництв : навч. посіб. Суми : СумДУ, 2018. 293 с. URL: <https://surl.li/umyxgy> (дата звернення: 12.04.2025).

14. Садовничий, А. А. Моделі і методи інтелектуального аналізу для оцінки темпів старіння : магістерська дис. : 122 Комп'ютерні науки. Київ, 2023.

114 с. URL: <https://ela.kpi.ua/items/1611b03a-a385-4e96-afd6-3818cac16514> (дата звернення: 12.04.2025).

15.Третьяк В. А., Тіманюк В. О. Вплив на організм людини вільних радикалів і антиоксидантів. *Youth Pharmacy Science* : матеріали II Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 199-200. URL: <https://surl.li/sxtbyk> (дата звернення: 12.04.2025).

16.Хара Г. Г. Психологічні чинники ставлення людей похилого віку до свого здоров'я : кваліфікаційна робота магістра. Запоріжжя, 2024. 91 с. URL: <https://surl.li/uqzbyg> (дата звернення: 12.04.2025).

17.Широбоков В. П., Янковський Д. С., Димент Г. С. Мікробіом та старіння людини (огляд літератури). *Журнал НАМН України*. 2019. Т. 25, № 4. С. 463–75. URL: <https://surl.li/bjmmht> (дата звернення: 12.04.2025).

18.Kulakivska A., Konechna R. Extract of *Malva sylvestris* L. as an antiaging agent. *Chemical and biopharmaceutical technologies* : collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. Tallinn : Nordic Sci Publisher, 2023. P. 205-206. URL: <https://surl.li/qwkchf> (дата звернення: 12.04.2025).

19.Epigenetic predictor of age / S. Bocklandt et al. *PloS one*. 2011. Vol. 6(6). P. e14821. DOI: 10.1371/journal.pone.0014821.

20. Jones M. J., Goodman S. J., Kobor M. S. DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell*. 2015. Vol. 14(6). P. 924–32. DOI: 10.1111/accel.12349.

21.Ryan C. P. “Epigenetic clocks”: Theory and applications in human biology. *Am J Hum Biol*. 2021. Vol. 33(3). P. e23488. DOI: 10.1002/ajhb.23488.

22.A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration / L. Oblak et al. *Ageing Res Rev*. 2021. Vol. 69. P. 101348. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101348.

23.Biotechnology and Healthy Ageing : policy implications of new research. Paris, 2002. 151 p. URL: <https://surl.li/etwvvl> (дата звернення: 12.04.2025).

24.Applications of Genome Editing Technology in Animal Disease Modeling and Gene Therapy / Q. Li et al. *Computational and structural biotechnology journal*. 2019. Vol. 17. P. 689-698. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.05.006

25. DNA methylation age at birth and childhood: performance of epigenetic clocks and characteristics associated with epigenetic age acceleration in the Project Viva cohort / A. K. Bozack et al. *Clin Epigenetics*. 2023. Vol. 15(1). P. 62. DOI: 10.1186/s13148-023-01480-2

26. The Impact of CRISPR-Cas9 on Age-related Disorders: From Pathology to Therapy / Allen Caobi et al. *Aging Dis*. 2020. Vol. 11(4). P. 895–915. DOI: 10.14336/AD.2019.0927

27. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates / G. Hannum et al. *Mol Cell*. 2013. Vol. 49(2). P. 359–67. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.016

28. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan / M. E. Levine et al. *Aging (Albany NY)*. 2018. Vol. 10(4). P. 573. DOI: 10.18632/aging.101414

29. DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging / D. W. Belsky et al. *Elife*. 2022. Vol. 11. P. e73420. DOI: 10.7554/eLife.73420

30. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan / A. T. Lu et al. *Aging (Albany NY)*. 2019. Vol. 11(2). P. 303–327. DOI: 10.18632/aging.101684

31. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments / Guo J. et al. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022. Vol. 7(391). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>

32. Biologically informed deep learning for explainable epigenetic clocks / A. Prosz et al. *Sci Rep*. 2024. Vol. 14. P. 1306. DOI: 10.1038/s41598-023-50495-5

33. Development of a novel epigenetic clock resistant to changes in immune cell composition / A. Tomusiak et al. *Commun Biol*. 2024. Vol. 7(1). P. 934. DOI: 10.1038/s42003-024-06609-4

34. Biotechnology and Aging: The Intersection of Health and Innovation. URL: <https://surl.li/aevdxu>. (Date of access: 12.04.2025).

35. Yu J., Li T., Zhu J. Gene Therapy Strategies Targeting Aging-Related Diseases. *Aging Dis*. 2023. Vol. 14(2). P. 398–417. DOI: 10.14336/AD.2022.00725

36. Wanted: biotech for an aging population. *Nature Biotechnology*. 2017. Vol. 35. P. 597. URL: <https://www.nature.com/articles/nbt.3925>. (Date of access: 12.04.2025).

37. Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies / Y. Li et al. *Cell Communication and Signaling*. 2024. Vol. 22(1). P. 285. DOI: 10.1186/s12964-024-01663-1

38. Geroscience: The intersection of basic aging biology, chronic disease, and health. URL: <https://surl.li/coincu>. (Date of access: 12.04.2025).

39. Longevity biotechnology: bridging AI, biomarkers, geroscience and clinical applications for healthy longevity / Yu-Xuan Lyu et al. *Research Paper*. 2024. Vol. 16, № 20. P. 12955-12976. DOI: 10.18632/aging.206135

40. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies / Z. Li et al. *Biogerontology*. 2021. Vol. 22(2). 165–187 DOI: 10.1007/s10522-021-09910-5