

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<https://doi.org/10.26347/1607-2499202211-12076-078>

### НОВЫЕ МЕТОДЫ ИНДУКЦИИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ НА ОСНОВЕ НУТРИЕНТОВ И ПРОБИОТИКОВ У ПОЖИЛЫХ

Предполагается наличие функциональных связей между конкретными пробиотиками и диетой, богатой фруктами и овощами, за счет индукции Nrf2-управляемой антиоксидантной защиты клетки. Подавление действия клеточных систем, ограничивающих активность транскрипционного фактора Nrf2, позволяет богатой фруктами и овощами диете, в сочетании со специфическими пробиотиками, индуцировать антиоксидантную защиту клетки. Это дает возможность предотвратить развитие патологий и улучшить общее состояние здоровья пожилых людей, увеличивая продолжительность здоровой жизни.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, Nrf2, антиоксиданты, пробиотики, возрастные изменения, продолжительность здоровой жизни

**Для цитирования:** Шиловский Г.А., Сорокина Е.В., Любецкая Е.В., Ферубко Е.В. Новые методы индукции антиоксидантной защиты на основе нутриентов и пробиотиков у пожилых. *Клиническая геронтология*. 2022; 28 (11-12): 76-78. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202211-12076-078>.

### NEW METHODS FOR INDUCING ANTIOXIDANT PROTECTION BASED ON NUTRIENTS AND PROBIOTICS IN ELDERLY

It is suggested that there are functional links between probiotics and diets rich in fruits and vegetables, due to the induction of Nrf2-driven antioxidant cell defense. Suppression of the action of cellular systems that limit the activity of the Nrf2 transcription factor allows a diet rich in fruits and vegetables, in combination with specific probiotics, to induce cell antioxidant defense. This helps to prevent some pathologies in the elderly and increase their health span.

**Keywords:** Nrf2, oxidative stress, antioxidants, age-related changes, health span

**For citation:** Shilovsky GA, Sorokina EV, Lyubetskaya EV, Ferubko EV. New methods for inducing antioxidant protection based on nutrients and probiotics in elderly. *Clin Gerontol*. 2022; 28 (11-12): 76-78. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202211-12076-078>.

Антиоксидантные системы способствуют замедлению старения и увеличению продолжительности жизни, но с возрастом активность работы систем в базальных условиях, а также их способность реагировать на повреждения обычно снижаются [1]. В последние годы большое внимание уделяется поиску более безопасных и натуральных антиоксидантов для замены синтетических. Недавние исследования привели к возобновлению интереса к пробиотикам, которые, как было доказано, обладают выраженными ан-

тиоксидантными свойствами как *in vivo*, так и *in vitro*.

В ходе различных метаболических процессов организм-хозяин и его симбиотический партнер – микробиота – производят тысячи химических продуктов (метаболитов). В настоящее время известны специфические метаболиты, которые действуют как сигнальные молекулы, активно регулирующие продолжительность здоровой жизни. Мы рассматриваем последние достижения в понимании молекулярных механизмов, с помо-

Г.А. Шиловский<sup>1</sup>,  
Е.В. Сорокина<sup>1</sup>,  
Е.В. Любецкая<sup>2</sup>,  
Е.В. Ферубко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Биологический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт проблем передачи информации РАН

<sup>3</sup> ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений»

Gregory Shilovsky<sup>1</sup>,  
Elena Sorokina<sup>1</sup>,  
Elena Lyubetskaya<sup>2</sup>,  
Ekaterina Ferubko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Biology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>3</sup> All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

щью которых метаболиты хозяина и/или микробиоты способствуют долголетию. Терапевтические воздействия, направленные на компенсацию повышения уровня активных форм кислорода (АФК) и окислительный стресс, могут быть опосредованы фактором транскрипции Nrf2 (путь эндогенного антиоксидантного ответа), защищающим клетки от окислительного стресса за счет увеличения экспрессии цитопротекторных ферментов. Транскрипционный фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) регулирует транскрипцию антиоксидантных и детоксицирующих ферментов, которые представляют собой мощную защитную систему клетки [2]. Nrf2 – основной регулятор клеточного гомеостаза, контролирующей экспрессию более 200 генов, таких, например, как гены гем-оксигеназы-1, глутатион-S-трансферазы, супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, NAD(P)H-оксидоредуктазы 1. Белки, кодируемые Nrf2-зависимыми генами, регулируют множество защитных функций, в том числе – детоксикацию лекарств, пентозофосфатный шунт и аутофагию [3]. Nrf2 активируется окислительными стрессорами и электрофильными агентами, обеспечивая адаптацию к стрессу путем положительной регуляции клеточной антиоксидантной защиты и других метаболических процессов и контроль при различных видах стресса. Nrf2 может активироваться рядом веществ как природных, так и синтетических. Эти соединения действительно являются мощными кофакторами для активации пути Nrf2 как *in vitro*, так и *in vivo* [4].

Кроме того, в настоящее время получены данные о благотворном влиянии пробиотиков, особенно тех, которые играют важную роль в опосредовании реакций на окислительный стресс [5]. Пробиотики обладают собственными антиоксидантными ферментами (СОД, каталаза); хелатируют ионы металлов; производят антиоксидантные метаболиты (фолаты, глутатион); регулируют антиоксидантную активность хозяина; в том числе повышая уровень его антиоксидантных метаболитов; регулируют сигнальные пути; снижают активность ферментов, продуцирующих АФК; регулируют микрофлору кишечника. Многие авторы указывают на положительный эффект приема пробиотиков в случаях окислительного стресса [5–7]. Так, большая часть молочнокислых бактерий имеет специализированные системы, способные взаимодействовать с АФК. Содержание заквасок в молочнокислых продуктах

ввиду их потенциала к снижению свободных радикалов является одной из их важных особенностей для сторонников функционального питания. В течение всего периода нахождения пробиотиков в организме человека они вырабатывают антиоксиданты, которые в дальнейшем способствуют снижению окислительного стресса. Кроме того, широко известен факт наличия ДНК-протекторного эффекта у пробиотических культур. Они предотвращают негативное влияние канцерогенов, попадающих в организм с пищей. Метаболическая система пробиотиков подразумевает выработку таких антиоксидантных веществ, как глутатион, бутират и фолиевая кислота. Кроме того, содержание бутирата в метаболитах пробиотических организмов также индуцирует работу антиоксидантных систем клетки. Митохондриальные метаболические процессы подразумевают выделение в качестве побочных продуктов существенных количеств супероксида.

Ферментативная система пробиотиков имеет собственные инструменты ферментативной борьбы с окислительным стрессом. Так, каталаза, продуцируемая рядом штаммов лактобактерий, играет важную роль в клеточной защите от активных форм кислорода [7]. Она заключается в разложении перекиси водорода, предотвращая образования гидроксильных радикалов. Кроме того, недавно было показано изучение еще одного пути активации Nrf2-зависимой клеточной защиты алкилкатехолами: 4-метилкатехолом, 4-винилкатехолом и 4-этилкатехолом, возникающими в результате биотрансформации обычных растительных соединений лактобациллами, экспрессирующими декарбоксилазу фенольной кислоты. Так, например, *Lactobacillus plantarum*, *L. brevis* и *L. collinoides* превращают обычные нутриенты (фенольные кислоты, содержащиеся во фруктах и овощах) в 4-винилкатехин и/или 4-этилкатехин, способные индуцировать Nrf2 [6]. Исследуемый пробиотический консорциум обладает антигенотоксической и антиоксидантной активностью. Препараты и продукты этого пробиотического консорциума могут служить защитным компонентом в микробной экосистеме кишечника. Пробиотические штаммы способны менять состав и метаболическую активность эндогенной микробиоты, они могут модулировать иммунную систему на местном и системных уровнях [5]. Пробиотики являются терапевтическими агентами, активирующими систему Nrf2, увели-

чивая, таким образом, продолжительность здоровой жизни и подавляя развитие возрастных патологий. Широкое применение этих технологий в исследованиях старения вместе с будущими достижениями будет способствовать систематическому открытию метаболитов, регулирующих старение и долголетие, и их сигнальных путей.

Это должно обеспечить многообещающие цели для разработки новых вмешательств, способствующих долголетию и увеличению ожидаемой продолжительности здоровой жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhou Y, Hu G, Wang MC. Host and microbiota metabolic signals in aging and longevity. *Nat Chem Biol.* 2021; 17 (10): 1027–1036. <https://doi.org/10.1038/s41589-021-00837-z>.
2. Cuadrado A. Structural and functional characterization of Nrf2 degradation by glycogen synthase kinase 3/β-TrCP. *Free Radic Biol Med.* 2015; 88: 147–157. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.029>.
3. Martinez-Finley EJ, et al. Cellular transport and homeostasis of essential and nonessential metals. *Metallomics.* 2012; 4: 593–605. <https://doi.org/10.1039/c2mt00185c>.
4. McMahon M, et al. The Cap'n'Collar basic leucine zipper transcription factor Nrf2 (NF-E2 p45-related factor 2) controls both constitutive and inducible expression of intestinal detoxification and glutathione biosynthetic enzymes. *Cancer Res.* 2001; 61 (8): 3299–3307.
5. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol.* 2011; 194: 7–15. <https://doi.org/10.1083/jcb.201102095>.
6. Senger DR, et al. Activation of the Nrf2 cell defense pathway by ancient foods: disease prevention by important molecules and microbes lost from the modern Western diet. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0148042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148042>.
7. Wang Y, et al. Antioxidant properties of probiotic bacteria. *Nutrients.* 2017; 9 (5): 521. <https://doi.org/10.3390/nu9050521>

Поступила 02.09.2022

Принята к опубликованию 11.10.2022

Received 02.09.2022

Accepted 11.10.2022

#### Сведения об авторах

\* **Шиловский Григорий Александрович** – к. б. н., научный сотрудник биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12. Тел.: 8(495)939-27-48. E-mail: [gregory\\_sh@list.ru](mailto:gregory_sh@list.ru). <https://orcid.org/0000-0001-5017-8331>

**Сорокина Елена Владимировна** – к. б. н., научный сотрудник биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12. Тел.: 8(495)939-56-03. E-mail: [evsorokina77@mail.ru](mailto:evsorokina77@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-7053-4322>

**Любetskaya Елена Васильевна** – к. б. н. – научный сотрудник Института проблем передачи информации РАН, Российская Федерация, 127051 Москва, Большой Каретный пер., 19, стр. 1. Тел.: +7(495)6943338. E-mail: [liin2008@yandex.ru](mailto:liin2008@yandex.ru). <https://orcid.org/0000-0001-8863-5999>

**Ферубко Екатерина Владимировна** – д. м. н., заведующая отделом экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений», Российская Федерация, 117216 Москва, ул. Грина, 7, стр. 1. Тел.: 8(495)3881100. E-mail: [ferubko@vilarnii.ru](mailto:ferubko@vilarnii.ru). <https://orcid.org/0000-0003-1949-2597>

#### About the authors

\* **Gregory A. Shilovsky** – Ph. D. in Biology, researcher, Biology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: [gregory\\_sh@list.ru](mailto:gregory_sh@list.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5017-8331>

**Elena V. Sorokina** – Ph. D. in Biology, researcher, Biology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: [evsorokina77@mail.ru](mailto:evsorokina77@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-4322>

**Elena V. Lyubetskaya** – Ph. D. in Biology, scientist researcher, Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: [liin2008@yandex.ru](mailto:liin2008@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8863-5999>.

**Ekaterina V. Ferubko** – Sc. D. in Medicine, Head of the Department of Experimental Pharmacology, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia. E-mail: [ferubko@vilarnii.ru](mailto:ferubko@vilarnii.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-2597>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование:** работа выполнена при информационной поддержке Фонда «Наука за продление жизни» (<https://scienceagainstaging.com>).

The authors declare no competing interest.

The study has been done with the information support by the Science for Life Extension Foundation. (<https://scienceagainstaging.com>)

\* Автор, ответственный за переписку.

\* The corresponding author.