

doi 10.18699/vjgb-25-53

Неклассические модели животных для изучения роли теломер в процессах старения и долголетия

Е.В. Симороз¹, Е. Василевская¹ , Н.А. Аракелян¹, А.Д. Манахов ^{1, 2}, Е.И. Рогаев ^{1, 3}

¹ Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

² Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия

³ Медицинская школа Чан Массачусетского университета, департамент психиатрии, Шрусбери, США

 vasilevskaya.e@talantiuspeh.ru

Аннотация. Укорочение теломер играет важную роль в различных клеточных процессах, связанных со старением. Оно ограничивает продолжительность клеточной пролиферации и активирует механизмы, связанные с повреждением ДНК, что, в свою очередь, приводит к репликативному старению. Укорочение теломер отражает биологический, а не хронологический возраст. Механизм восстановления длины теломер осуществляется с помощью фермента теломеразы. Однако в этом процессе необходимо соблюдать баланс, поскольку избыточная активность теломеразы и чрезмерно длинные хромосомы могут привести к развитию онкологических заболеваний. Предполагается, что различия в потенциальной продолжительности жизни могут быть связаны с вариациями в длине теломер у особей одного возраста. Тем не менее последние исследования показывают, что длина теломер может служить лишь приблизительной оценкой скорости старения и, вероятно, не является клинически значимым маркером риска возрастных заболеваний и смертности. Вариации в длине теломер часто обусловлены не только возрастом, но и генетическими изменениями, факторами окружающей среды, а также метаболически затратными процессами, такими как размножение и даже масса тела. Эти факторы могут способствовать ускоренной потере теломер у некоторых видов. Существует мнение, что для изучения роли длины теломер в контексте старения и долголетия классические модели, например мышь (*Mus musculus*) и крыса (*Rattus norvegicus domestica*), не оптимальны, поскольку продолжительность жизни этих животных и длина их теломер не сопоставимы с человеческими. Целесообразно использовать виды с более длительным жизненным циклом. В данном обзоре рассматривается степень корреляции между длиной теломер и долголетием в различных неклассических моделях долгоживущих животных, а также их пригодность для изучения молекулярных механизмов, приводящих к истощению теломер в контексте старения. Важно помнить, что вопрос о причинно-следственной связи длины теломер с продолжительностью жизни по-прежнему требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: длина теломер; теломераза; старение; долголетие; неклассические модели животных

Для цитирования: Симороз Е.В., Василевская Е., Аракелян Н.А., Манахов А.Д., Рогаев Е.И. Неклассические модели животных для изучения роли теломер в процессах старения и долголетия. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(4):496-507. doi 10.18699/vjgb-25-53

Финансирование. Работа В.Е. и А.Н.А. была финансирована федеральной территорией «Сириус». Соглашение 18-03, проект MB-BFT-2403.

Благодарности. Мы благодарим платформу BioRender.com, с помощью которой были сделаны схематические рисунки.

Unconventional animal models to study the role of telomeres in aging and longevity

Е.В. Симороз¹, J. Vasilevska¹ , N.A. Arakelyan¹, A.D. Manakhov ^{1, 2}, E.I. Rogaev ^{1, 3}

¹ Research Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Krasnodar region, Russia

² Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ Department of Psychiatry, UMass Chan Medical School, Worcester, MA, USA

 vasilevskaya.e@talantiuspeh.ru

Abstract. The progressive shortening of telomeres is significantly implicated in various cellular processes related to aging, including the limitation of cellular proliferative lifespan through the activation of DNA damage response pathways, ultimately leading to replicative senescence. Telomere shortening is considered an indicator of biological age rather than chronological age. The restoration of telomere length is mediated by the enzyme telomerase; however, it is crucial to maintain a balance in this process, as excessive telomerase activity and overly elongated chromosomes may increase the susceptibility of individuals to cancer. It has been proposed that variations in telomere length among individuals of the same chronological age may be associated with differences in potential lifespan. However, recent studies suggest

that telomere length may serve only as a rough estimate of the aging process and is likely not a clinically relevant biomarker for age-related diseases or mortality risk. Furthermore, variations in telomere length are not solely determined by chronological age; rather, they are modulated by a multitude of factors, including genetic predispositions, environmental conditions, and heightened metabolic activities such as reproduction and body weight, which may lead to increased telomere attrition in certain species. It has been argued that traditional animal models, such as the mouse (*Mus musculus*) and the rat (*Rattus norvegicus domestica*), are suboptimal for investigating the relationship between telomere length and aging, as their lifespans and telomere lengths do not adequately reflect those of humans. Consequently, it is recommended to use long-lived species as they would provide a more appropriate framework for such research initiatives. This review aims to examine the correlation between telomere length and longevity in various non-traditional long-lived animal models, evaluating their suitability for investigating the molecular mechanisms underlying telomere attrition in the context of aging. Nevertheless, the question of whether telomere length is a causative factor or a consequence of longevity remains an area that necessitates further investigation.

Key words: telomere length; telomerase; aging; longevity; unconventional animal models

For citation: Simoroz E.V., Vasilevska J., Arakelyan N.A., Manakhov A.D., Rogaev E.I. Unconventional animal models to study the role of telomeres in aging and longevity. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2025; 29(4):496-507. doi 10.18699/vjgb-25-53

Введение

Биологическое старение представляет собой постепенную утрату функций организма после достижения зрелости, что в конечном итоге приводит к его смерти. Существуют различные доказательства, подтверждающие, что длина теломер может служить полезным биомаркером старения и долголетия. Теломеры – это нуклеопротеиновые структуры, которые защищают концы линейных хромосом от деградации ДНК и участвуют в процессах репарации, играя важную роль в стабильности хромосом. С каждым делением клетки теломеры укорачиваются из-за так называемой проблемы репликации концов, особенно под воздействием окислительного стресса, который возникает при дисбалансе между образованием активных форм кислорода и способностью организма к антиоксидантной защите (Allsopp et al., 1995; Armstrong, Boonekamp, 2023).

Предполагается, что длина теломер имеет большое значение в распределении ресурсов между ростом и репродукцией, а также в поддержании соматического состояния клеток (Young, 2018). Данное предположение было сделано исходя из теории старения, предложенной Т. Кирквудом (Kirkwood, 1977; Kirkwood, Rose, 1991). Он выдвинул гипотезу о том, что смертность от старости может быть следствием энергосберегающей стратегии, направленной на снижение регуляции ошибок в соматических клетках. Таким образом, метаболические затраты на раннее воспроизводство могут в будущем привести к дефициту энергоресурсов, необходимых для поддержания стабильного соматического состояния клеток, что, в свою очередь, может ускорить процесс старения и привести к более быстрой смерти. Как известно, у некоторых видов была отмечена негативная корреляция между длиной теломер и активным воспроизводством.

Принцип возрастного укорочения теломер – это сложный процесс. Биологические механизмы, лежащие в его основе, до сих пор не полностью изучены. В частности, остается неясным, является ли теломерное старение аналогом митотических часов или же это, скорее, биомаркер стресса (Koliada et al., 2015; Lin, Epel, 2022). Истощение теломер может быть компенсировано теломеразой – специализированным ферментом, основная функция которого заключается в удлинении теломер. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеиновую ДНК-полимеразу, со-

стоящую из двух субъединиц: теломеразной РНК (TER) и обратной транскриптазы теломеразы (TERT). Этот фермент добавляет повторы TTAGGG *de novo* на концы хромосом, тем самым компенсируя их истощение (рис. 1). Теломераза связывается с концом теломеры, начиная с того, что TER взаимодействует с одноцепочечной ДНК на конце хромосомы. TERT использует встроенную РНК в качестве шаблона для синтеза новых повторов ДНК. Обычно это происходит с помощью обратной транскриптазы, которая создает новый участок ДНК, добавляя нуклеотиды к одноцепочечной ДНК теломеры. Синтезируемый фрагмент ДНК дополняет существующий участок, поскольку комплементарные нуклеотиды связываются с шаблоном, что приводит к удлинению теломеры. После синтеза нескольких повторов теломеразы перемещается (или «скользит») вдоль теломеры, позволяя ферменту повторно добавлять новые нуклеотиды к концу хромосомы. Этот процесс повторяется несколько раз и в результате значительно удлиняет теломеру. После синтеза нового участка ДНК одноцепочечная ДНК теломеры может образовывать двойную спираль, соединяясь с комплементарными цепями. Дополнительные ферменты, такие как лигаза и ДНК-полимеразы, тоже участвуют в этом процессе, обеспечивая правильное соединение и завершение структуры теломеры (Nguyen, 2021).

Существуют два основных комплекса защиты теломер: CST (Centriole- and Spindle-associated Telomerase) и шелтерин. Эти комплексы могут функционировать параллельно у большинства млекопитающих, включая человека. Комплекс шелтерина состоит из шести ключевых компонентов: TRF1 и TRF2 (Telomeric Repeat Binding Factor 1, 2), TIN2 (белок, взаимодействующий с TRF1), TPP1 (Telomeric Protein 1), POT1 (Protection of Telomeres 1) и RAP1 (Repressor-Activator Protein 1). Комплекс CST включает три компонента: Ctc1 (Cell Cycle Protein 1), Stn1 (Suppressor of Telomere Lengthening 1), Ten1 (Telomere Length Maintenance 1). Оба комплекса играют важную роль в защите и поддержании структуры теломер, а также участвуют в регуляции их длины (Jenner et al., 2022; Zaugg et al., 2022). Активность теломеразы высока на ранних стадиях внутриутробного развития человека, однако она значительно ограничена в большинстве нормальных клеток взрослого организма. Когда теломеры достигают кри-

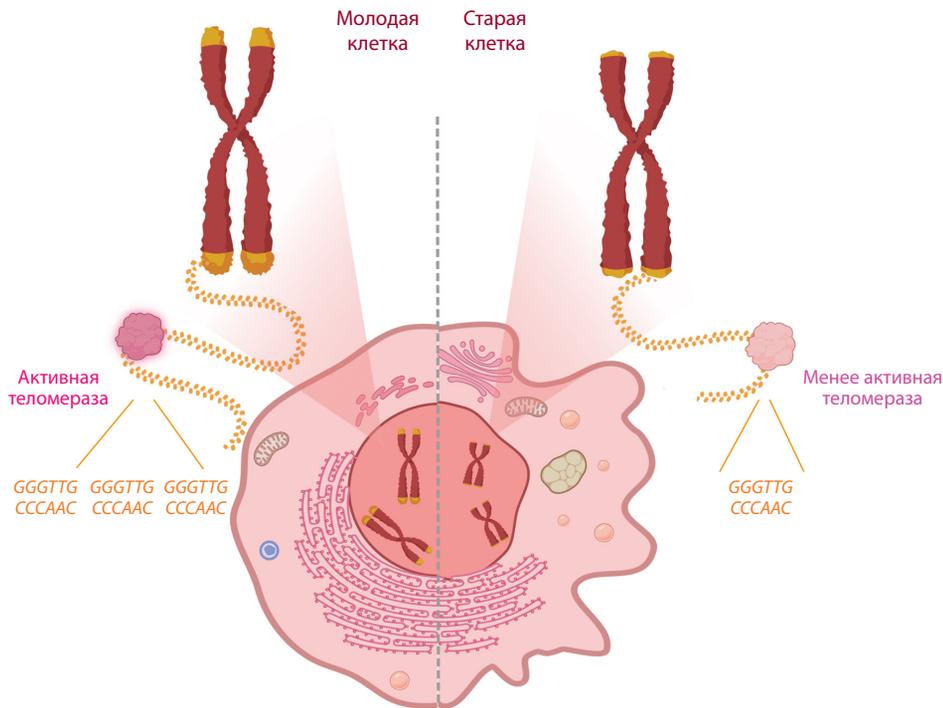


Рис. 1. Изменение длины теломер в зависимости от возраста и активности теломеразы.

тически короткой длины, они вызывают стойкую реакцию на повреждение ДНК, что, в свою очередь, приводит к различным клеточным процессам, таким как клеточное старение и/или апоптоз. Кроме того, это ухудшает способность стволовых клеток к регенерации тканей. Ускоренное сокращение теломер – характерная черта возрастных заболеваний, влияющая на общее состояние здоровья и продолжительность жизни (Rossiello et al., 2022).

Исследования показали, что длина теломер может предсказывать продолжительность жизни у людей. Например, у долгожителей наблюдаются более длинные теломеры, и установлено, что их потомство наследует этот признак (Atzmon et al., 2010). Кроме того, у здоровых долгожителей теломеры значительно длиннее, чем у тех, кто страдает от различных заболеваний (Terry et al., 2008). Тем не менее не все исследования подтверждают этот факт, что вызывает сомнения в возможности использования длины теломер в качестве надежного маркера долголетия (Arai et al., 2015).

В большинстве случаев для изучения молекулярных механизмов старения и долголетия использовались классические модели животных, такие как мышь (*Mus musculus*) и крыса (*Rattus norvegicus domestica*) (Sahm et al., 2018). Исследования с использованием генетически модифицированных мышей с гипердлинными теломерами показали, что у этих животных наблюдается меньше повреждений ДНК в процессе старения. Также таким образом характерно худшее телосложение, низкий уровень холестерина, повышенная чувствительность к глюкозе и инсулину. Они реже страдают от рака и имеют более продолжительную жизнь (Muñoz-Lorente et al., 2019). Важно помнить, что эти знания не всегда можно экстраполиро-

вать на человека, поскольку наблюдаются значительные различия между динамикой теломер у мышей и человека. Например, продолжительность жизни мышей в 30 раз короче, чем у людей, в то время как теломеры у них в 5–10 раз длиннее и укорачиваются примерно в 100 раз быстрее. Кроме того, в субтеломерных областях имеются значительные различия в организации повторяющихся элементов и в комплексе шелтерина (Vera et al., 2012; Smoom et al., 2023). Полное отсутствие теломеразы слабо проявляется в фенотипе на протяжении нескольких поколений у мышей, тогда как гетерозиготности по мутациям теломеразы у людей достаточно, чтобы вызвать дефекты регенерации органов и способствовать развитию рака (Calado, Dumitriu, 2013). К тому же большинство исследований проводится на определенных инбредных штаммах грызунов, таких как мыши C57BL/6 и BALB/c (Bernardes de Jesus et al., 2012). Однако продолжительность жизни в естественных популяциях значительно превышает ту, которая достигается у инбредных штаммов благодаря антивозрастным вмешательствам в лабораторных условиях (Miller et al., 2002). Все это привело к мнению о целесообразности применения альтернативных моделей, отличающихся экстремальной продолжительностью жизни, для изучения механизмов укорочения теломер и их использования в качестве надежного биомаркера в процессах старения и долголетия.

В данном обзоре рассматриваются неклассические долгоживущие модели животных, обладающие различными преимуществами, способными подтвердить или опровергнуть роль теломер как биомаркера, определяющего возраст и предсказывающего продолжительность жизни (см. таблицу).

Исследование взаимосвязи между длиной теломер, активностью теломеразы и возрастом на различных неклассических моделях животных

Модель животного	Продолжительность жизни	Признак, с которым ассоциирована длина теломер	Активность теломеразы	Исследуемые ткани	Тип анализа
Южный гигантский буревестник <i>Macronectes giganteus</i>	12–40 лет	Длина теломер ассоциирована с ожидаемой продолжительностью жизни	Нет данных	Кровь	Саузерн-блот
Птицы отряда Psittaciformes	33–65 лет (долгоживущие) 10–17 лет (короткоживущие)	Длина теломер коррелирует с продолжительностью жизни	Нет данных	Кровь	ПЦР в реальном времени
53 вида птиц	Нет данных	Длина теломер коррелирует с продолжительностью жизни, меньшими кладками и медленным эмбриональным ростом	Нет данных	Нет данных	Метаанализ
19 видов птиц	7–50 лет	Длина теломер коррелирует с продолжительностью жизни	Нет данных	Кровь	TRF
Зебровая амадина <i>Taeniopygia guttata</i>	5 лет (короткоживущие)	Нет данных	У короткоживущих видов активность теломеразы снижается с возрастом. У долгоживущих активность теломеразы остается постоянной	Ткани умерщвленных птиц	TRAPeZe® XL
Древесная ласточка <i>Tachycineta bicolor</i>	11 лет (короткоживущие)				
Речная крачка <i>Sterna hirundo</i>	27 лет (долгоживущие)				
Северная качурка <i>Oceanodroma leucorhoa</i>	36 лет (долгоживущие)				
Большой подковонос <i>Rhinolophus ferrumequinum</i>	30 лет	Длина теломер коррелирует с продолжительностью жизни	Нет данных	Биопсия крыла	ПЦР в реальном времени (Cawthon)
Обыкновенный длиннокрыл <i>Miniopterus schreibersii</i>	22 года				
Ночницы, род <i>Myotis</i>	37–40 лет	Нет корреляции длины теломер с возрастом, есть корреляция с факторами окружающей среды	Увеличение экспрессии 20 генов, связанных с поддержанием теломер и репарацией ДНК	Биопсия крыла, буккальные мазки	TRF, ПЦР в реальном времени (Cawthon)
Малая бурая ночница <i>Myotis lucifugus</i>	34 года (Puechmaile et al., 2011)	Нет корреляции длины теломер с возрастом, есть корреляция с грибковым заболеванием	Нет данных	Биопсия крыла, буккальные мазки	ПЦР в реальном времени (Cawthon)
Родригесская летучая лисица <i>Pteropus rodricensis</i>	28 лет	Нет корреляции длины теломер с возрастом	Нет данных	Биопсия крыла, буккальные мазки	ПЦР в реальном времени (Cawthon)
Большой бурый кожан <i>Eptesicus fuscus</i>	19 лет ¹				
Бразильский складчатогуб <i>Tadarida brasiliensis</i>	8 лет ²				
Океанический куахог <i>Arctica islandica</i>	10–226 лет (максимум 507 лет)	Постоянная длина теломер	Постоянная активность теломеразы	Ткани стопы и мышцы Жаберная ткань	ДНК секвенирование Саузерн-блот, ПЦР в реальном времени
Стилофора <i>Stylophora pistillata</i>	3–6 месяцев (Bythell et al., 2018)	Нет корреляции длины теломер с возрастом, есть корреляция с темнотой	Снижение экспрессии белка Pot2	Кончики веток	TRF, саузерн-блот

Окончание таблицы

Модель животного	Продолжительность жизни	Признак, с которым ассоциирована длина теломер	Активность теломеразы	Исследуемые ткани	Тип анализа
Вид акропоридных кораллов <i>Acropora digitifera</i>	Три стадии развития: сперматозоиды, личинки планулы и полипы взрослых колоний	Длина теломер коррелирует с возрастом и скоростью пролиферации клеток	Нет данных	Сперма, личинка планулы и полипы взрослых колоний	TRF
Поциллопора <i>Pocillopora</i> spp. (короткоживущие)	Нет данных	Длина теломер короткоживущих колоний больше зависит от сезонных колебаний температуры	Нет данных	Верхние и нижние сегменты коралловых ветвей	TRF
Поритес <i>Porites</i> spp. (долгоживущие)	421–438 лет (Smith et al., 2021)	по сравнению с долгоживущими колониями			
Красный морской еж <i>Mesocentrotus franciscanus</i>	Более 100 лет	Постоянная длина теломер	Постоянная активность теломеразы. Высокая экспрессия генов, отвечающих за поддержание стабильности ДНК	Аристотелев фонарь, пищевод, пучок лучевого нерва	РНК секвенирование
Морской еж <i>Stomopneustes variolaris</i>	3–4 года	Постоянная длина теломер	Постоянная активность теломеразы	Икра	ДНК секвенирование
Американский омар <i>Homarus americanus</i>	До 100 лет	Нет данных	Постоянная высокая активность теломеразы	Ткани	TRAP-ПЦР, ДНК секвенирование
Голый землекоп <i>Heterocephalus glaber</i>	37 лет	Длина теломер коррелирует с продолжительностью жизни	Низкая активность теломеразы	Лимфоциты костного мозга Сердце, печень, селезенка, почка, кожа, легкое, яичко Кожа, почки, легкие, роговица	qFISH TRAP-ПЦР TRF
Азиатский слон <i>Elephas maximus</i>	60–70 лет	Нет корреляции длины теломер с возрастом, но есть корреляция с массой тела	Нет данных	Фибробласты из кожи, почек, легких или роговицы	TRF
Южная фонарная акула <i>Etmopterus granulosus</i>	48–57 лет ³	Нет корреляции длины теломер с возрастом, но есть корреляция с массой тела	Нет данных	Мышечная ткань	ПЦР в реальном времени
Гренландская акула <i>Somniosus microcephalus</i>	400 лет	Нет данных	Нет данных	Мышечная ткань, печень	РНК секвенирование
28 горбчатых китов <i>Megaptera novaeangliae</i>	95 лет ⁴	Длина теломер коррелирует с продолжительностью жизни	Нет данных	Кожа	ПЦР в реальном времени
Усатые киты Mysticeti	75–100 лет ⁵	Нет корреляции длины теломер с возрастом, но есть корреляция с массой тела	Нет данных	Кожа	ПЦР в реальном времени
Зубатые киты Odontoceti	58–62 года ⁶				

Примечание. TRF – анализ концевых рестрикционных фрагментов; ПЦР – полимеразная цепная реакция; qFISH – количественная флуоресцентная гибридизация *in situ*; TRAPeZe[®] XL – флуоресцентный анализ теломеразной активности.

Источник, содержащий данные о возрасте животных:

¹ https://animaldiversity.org/accounts/Eptesicus_fuscus/#:~:text=Lifespan%2FLongevity,die%20in%20their%20first%20winter

² https://animaldiversity.org/accounts/Tadarida_brasiliensis/

³ https://fish.gov.au/docs/SharkReport/2023_FRDC_Etmopterus_granulosus%20_final.pdf

⁴ https://animaldiversity.org/accounts/Megaptera_novaeangliae/

⁵ <https://marilimitado.com/blog/fin-whale/>

⁶ <https://dlnr.hawaii.gov/dar/whales-and-dolphins/>

Птицы

Птицы представляют собой уникальную модель для изучения ключевых клеточных механизмов, которые способствуют долгой продолжительности жизни. Несмотря на высокие энергетические затраты в течение жизни, большинство птиц можно охарактеризовать как долгоживущих гомеотермов с умеренно медленным старением. Птицы живут дольше млекопитающих того же размера, и основные процессы старения у птиц, включая клеточные реакции на окислительный стресс и динамику теломер, часто аналогичны процессам, наблюдаемым у млекопитающих (Harper, Holmes, 2021).

В исследовании (Foote et al., 2011) была проанализирована длина теломер как показатель взаимосвязи жизненного цикла и приспособленности на примере южного гигантского буревого пестроного (Macronectes giganteus). В группе взрослых особей, возраст которых варьировал от 12 до 40 лет, длина теломер оказалась не связана с возрастом. Однако особи, которые умерли в течение 8-летнего периода после измерения длины теломер, имели значительно более короткие теломеры по сравнению с теми представителями, кто пережил этот период, независимо от возраста или пола. Эти результаты говорят о том, что относительно короткая длина теломер может служить маркером для прогнозирования ожидаемой продолжительности жизни, а также потенциальным показателем состояния здоровья у взрослых особей (Foote et al., 2011). В другом исследовании у долго- и короткоживущих птиц отряда Psittaciformes на протяжении четырех лет анализировали длину теломер в эритроцитах и маркеры окислительного стресса в плазме. Долгоживущие птицы (33–65 лет) отличались более длинными теломерами по сравнению с короткоживущими (10–17 лет), но у них наблюдалась более высокая скорость укорочения теломер. Важно отметить, что в ходе работы была выявлена значимая корреляция между скоростью укорочения теломер и уровнем накопленного окислительного стресса у короткоживущих птиц, что способствовало лучшему пониманию причин и динамики изменений длины теломер (Domínguez-de-Barros et al., 2023, 2024).

Считается, что виды с более низкими метаболическими затратами на размножение в молодом возрасте способны развивать более эффективные механизмы поддержания и восстановления соматических клеток. В свою очередь, это может способствовать увеличению потенциальной продолжительности жизни и замедлению процессов старения. В 2021 г. был проведен филогенетический метаанализ, основанный на данных о 53 видах птиц, в ходе которого изучались взаимосвязи между средней длиной теломер у цыплят и взрослых особей, средней скоростью изменения длины теломер на протяжении жизни, а также признаками жизненного цикла. Результаты показали, что независимо от размера тела, долгоживущие виды с меньшими кладками и более медленной скоростью эмбрионального роста демонстрируют меньшее снижение длины теломер на протяжении своей жизни (Criscuolo et al., 2021). Похожие результаты были получены в другом исследовании, где длина теломер была проанализирована у 19 видов птиц, продолжительность жизни которых варьировала от 7 до 50 лет. У видов с большей продолжительностью жизни

наблюдалось медленное снижение длины теломер по сравнению с видами, имевшими более короткую продолжительность жизни (Tricola et al., 2018).

Активность теломеразы определяет скорость снижения длины теломер и, по всей вероятности, напрямую влияет на продолжительность жизни. В одной из работ была проанализирована активность теломеразы в костном мозге двух видов короткоживущих птиц: зебровых амадин (*Taeniopygia guttata*) и древесных ласточек (*Tachycineta bicolor*), максимальная продолжительность жизни которых составляет 5 и 11 лет соответственно. Также были рассмотрены два вида долгоживущих птиц: речные крачки (*Sterna hirundo*) и качурки Лича (*Oceanodroma leucorhoa*), которые живут 27 и 36 лет соответственно. Результаты показали, что у птенцов короткоживущих видов наблюдалась высокая активность теломеразы, однако она резко снижалась как у молодых, так и у старых взрослых особей. В то же время у двух долгоживущих видов активность теломеразы в костном мозге оставалась относительно высокой и не снижалась с возрастом (Hausmann et al., 2004).

В заключение, врожденные механизмы борьбы со старением у птиц делают их более подходящими моделями для изучения долголетия по сравнению с короткоживущими лабораторными грызунами. Исследования птиц могут в конечном итоге помочь выявить пути терапевтического вмешательства при заболеваниях, связанных со старением человека.

Летучие мыши

Летучие мыши являются уникальным объектом для изучения процессов старения и долголетия. Подобно птицам, они обладают необычным для млекопитающих сочетанием небольших размеров тела и продолжительной жизни. Например, особи вида *Myotis brandtii* могут жить до 40 лет и более (Garg et al., 2023), тогда как *M. myotis* в среднем живут около 37 лет, *Rhinolophus ferrumequinum* – около 30 лет, а *Miniopterus schreibersii* – примерно 22 года (Foley et al., 2018).

Данные о длине теломер у летучих мышей противоречивы. Например, у *R. ferrumequinum* и *M. schreibersii* теломеры укорачиваются с возрастом, в то время как у рода *Myotis*, который отличается наибольшей продолжительностью жизни, этого не наблюдается (Gomes et al., 2011; Ineson et al., 2020). Кроме того, у таких видов, как *Myotis lucifugus*, *Pteropus rodricensis*, *Eptesicus fuscus* и *Tadarida brasiliensis*, укорочение теломер не коррелировало с возрастом. Однако было замечено что у особей *M. lucifugus*, пораженных грибковым заболеванием «синдром белого носа» (WNS), теломеры оказались значительно короче по сравнению с особями, не имевшими инфекции (Ineson et al., 2020). Это служит дополнительным подтверждением гипотезы о том, что внешние факторы могут влиять на длину теломер и она не всегда связана со старением.

Анализ наличия теломеразы в фибробластах крыльев и клетках крови у *M. myotis* показал, что экспрессия этого фермента отсутствует, что говорит о наличии других механизмов, поддерживающих длину теломер. Более детальное исследование выявило значительное увеличение экспрессии 20 генов, связанных с поддержанием теломер и

репарацией ДНК, у летучих мышей рода *Myotis* по сравнению с другими млекопитающими. Среди этих генов можно выделить *Atm* и *SETX*, которые, как было установлено, эволюционируют под воздействием дивергентного отбора в роде *Myotis*, а также *Abl1*, *Cct4*, *Dclre1a*, *Dot1l*, *Gnl3l*, *Mlh3*, *Mre11a*, *Parp1*, *Rad50*, *Rbl1*, *Rfc3*, *Rpal*, *Sde2*, *Ssb*, *Terf2ip*, *Wrap53*, *Wrm*, *Xrcc5*, которые могут способствовать геномной стабильности у летучих мышей. Также установлено, что изменения средней и минимальной температуры, количество осадков и скорость ветра значительно коррелируют с длиной теломер у летучих мышей (Foley et al., 2020). Таким образом, длина теломер может служить маркером старения и долголетия лишь в определенных случаях, и это не касается большинства видов летучих мышей. Тем не менее данная модель может быть полезной для изучения влияния стресса на теломеры. В будущем целесообразно выяснить, связаны ли различия в длине теломер с размером тела или стратегиями жизненного цикла, такими как зимовка или спячка.

Моллюски

Еще одной интересной моделью являются моллюски. Наиболее тщательно изучен североатлантический океанический куахог (*Arctica islandica*) – долгоживущий двусторчатый моллюск, для которого задокументирована самая длинная продолжительность жизни – не менее 507 лет. Эти организмы демонстрируют высокую устойчивость к различным факторам окружающей среды, таким как повышенная соленость, температура и уровень кислорода. Следует отметить, что аномально высокая продолжительность жизни характерна для исландской популяции *A. islandica*, в то время как для популяций в Балтийском и Белом морях максимальная продолжительность жизни составляет 30–50 лет (Basova et al., 2012; Gruber et al., 2015).

Изучение длины теломер и теломеразы у самого долгоживущего неколонизального организма, *A. islandica*, имеет большое значение для понимания роли поддержания длины теломер в достижении экстремально высокой продолжительности жизни. После анализа коротко- и долгоживущих популяций молодых и старых животных (возрастом от 10 до 226 лет) была выявлена высокая гетерогенность длины теломер у *A. islandica*. В целом постоянные активность теломеразы и длина теломер наблюдались на всех возрастных этапах, при этом ни один из факторов не коррелировал с возрастом или средой обитания популяции. Предполагается, что стабильное поддержание теломер может способствовать долгой продолжительности жизни *A. islandica*, однако динамика теломер не объясняет их экстремально долгую жизнь (Gruber et al., 2014). К настоящему времени ничего не известно о молекулярных механизмах и возможных мутациях, поскольку геном *A. islandica* не опубликован. Таким образом, уникальные факторы, определяющие продолжительность жизни этого организма, еще предстоит выяснить.

Кораллы

Благодаря своей продолжительности жизни кораллы представляют собой интересную, но пока недостаточно

исследованную модель для изучения реакции теломер на старение и стрессовые факторы окружающей среды. Недавние радиоуглеродные датировки глубоководных белковых кораллов *Gerardia* sp. и *Leiopathes* sp. показали, что их радиальные скорости роста составляют всего 4–35 мкм в год, а продолжительность жизни отдельных колоний достигает тысяч лет. Самые долгоживущие особи *Gerardia* sp. и *Leiopathes* sp. имели возраст 2742 и 4265 лет соответственно (Roark et al., 2009).

В экспериментах с кораллами акцент обычно делается на роли теломер в реакции на стресс. Например, A. Rouan с коллегами (2022) рассматривали изменения теломер у симбиотического коралла *Stylophora pistillata*, который находился в условиях постоянной темноты на протяжении шести месяцев. Стрессовое состояние привело к потере симбионтов. Было установлено, что постоянная темнота связана с укорочением длины ДНК теломер и снижением экспрессии белка Pot2. У млекопитающих этот белок образует гетеродимерный комплекс с Trp1 и играет решающую роль в привлечении теломеразы к теломерам. Однако авторы не проводили параллель с возрастом и ускоренным старением (Rouan et al., 2022). В другом эксперименте была проверена возможность использования длины теломер для оценки возраста колониальных кораллов на примере *Acropora digitifera* на трех стадиях развития: сперматозоиды, личинки планулы и полипы взрослых колоний (Tsuta et al., 2014). Выяснилось, что длина теломер уменьшается в процессе развития кораллов, достигая максимального значения у сперматозоидов и минимального – у полипов взрослых колоний. Однако на длину теломер влияет не только хронологический возраст полипов, но и скорость пролиферации клеток. Таким образом, можно сделать вывод, что оценка точного возраста кораллов на основе длины теломер может привести к неоднозначным результатам (Tsuta et al., 2014).

Долгосрочный и краткосрочный температурный режим воды является ключевым фактором, влияющим на межколониальные изменения в Тихом океане. В этом контексте была проанализирована длина теломер у короткоживущих, более чувствительных к стрессу колоний *Pocillopora* spp. и долгоживущих, более устойчивых к стрессу колоний *Porites* spp. Исследование показало, что длина ДНК теломер у короткоживущих колоний в значительной степени зависела от сезонных колебаний температуры. В то же время длина ДНК теломер у долгоживущих колоний не поддавалась влиянию сезонных закономерностей, а скорее определялась прошлыми тепловыми аномалиями (Rouan et al., 2023).

В заключение можно сказать, что длина теломер у кораллов в значительной степени зависит от окружающей среды. Механизмы поддержания теломер связаны с продуктивностью организмов, что имеет важное значение в контексте влияния изменения климата на здоровье. Тем не менее эти организмы нельзя считать наилучшей моделью для изучения механизмов старения и продолжительности жизни, поскольку их уникальные экологические адаптации и медленный метаболизм могут затруднить обобщение результатов на более сложные многоклеточные организмы.

Морские ежи

Морские ежи – интересный модельный объект для изучения биологии развития, долголетия и старения. Среди них можно выделить как короткоживущие виды, такие как *Lytechinus variegatus* и *L. pictus*, чья продолжительность жизни не превышает четырех лет, так и долгоживущие *Mesocentrotus franciscanus*, *Strongylocentrotus purpuratus*, *Echinometra mathaei* и *Stomopneustes variolaris*, которые могут жить более 100 лет и считаются одними из самых долгоживущих организмов. Геномы некоторых видов этих животных уже опубликованы и могут быть использованы для изучения геномных особенностей в контексте долголетия (Sea Urchin Genome Sequencing Consortium et al., 2006; Sergiev et al., 2016; Polinski et al., 2024). Поскольку данные организмы демонстрируют индетерминантный рост, способны сохранять репродуктивную активность и не характеризуются увеличением уровня смертности с возрастом, они представляют собой идеальную модель для изучения феномена отрицательного старения (Ebert, 2019).

Исследования, проведенные в рамках известных теорий старения, таких как изменение длины теломер, показали, что и коротко-, и долгоживущие виды морских ежей не проявляют многих признаков старения. Эти морские существа сохраняют длину теломер и активность теломеразы. Кроме того, у них сохраняются антиоксидантная и протеасомная активность ферментов, а также наблюдается незначительное накопление окислительных клеточных повреждений с возрастом. Регенеративный потенциал остается высоким на протяжении всей жизни, независимо от ее продолжительности (Francis et al., 2006; Du et al., 2013). Для изучения механизмов, связанных с долголетием и старением на данной модели, был проведен сравнительный анализ экспрессии генов в лучевом нервном канатике у *M. franciscanus* разных возрастов. В результате удалось выявить более 4000 дифференциально экспрессируемых генов, которые охватывают широкий спектр клеточных функций и молекулярных путей, включая нервную функцию, метаболизм и поддержание стабильности ДНК. При этом два гена, экспрессия которых с возрастом возрастала, участвуют в поддержании длины теломер (Polinski et al., 2020).

T. Aramburu с коллегами (2020) сравнили аминокислотную последовательность теломерсвязывающего белка Pot1, который играет ключевую роль в поддержании длины теломер за счет регуляции теломеразы-опосредованного удлинения. На клеточных культурах было установлено, что мутации в кодирующем гене приводят к различным фенотипам теломер, а его отсутствие вызывает старение клеток (Zade, Khattar, 2023). 198-я аминокислота Pot1 различается у разных организмов. У долгоживущих видов, таких как красный морской еж и летучая мышь (*M. brandtii*), в этой позиции находится валин, тогда как у короткоживущих морских ежей и летучих мышей – треонин и серин. Интересно, что у человека, как и у долгоживущего голого землекопа, 198-я аминокислота представлена изолейцином (Sergiev et al., 2016).

Хотя длина теломер не служит маркером долголетия и старения в этих моделях, они очень интересны для изучения механизмов долголетия и поддержания стабильности ДНК.

Членистоногие

Ракообразные – группа членистоногих, отличающаяся изменчивостью размера и структуры своего генома. Например, *Homarus* – это род омаров, представители которого, по оценкам, могут жить до 50 лет в дикой природе и до 100 лет в неволе. Они продолжают расти на протяжении всей жизни, способны регенерировать конечности даже в преклонном возрасте, а старые особи могут быть более плодовитыми, чем молодые (Koopman et al., 2015; Bowden et al., 2020). Любопытным представителем этой группы является также американский омар (*H. americanus*). Этот вид примечателен своей продолжительностью жизни, которая может достигать 100 лет. Омары являются интересными объектами для изучения долголетия, старения и функций теломераз, так как могут содержать важную информацию о молекулярных механизмах, лежащих в основе таких необычных признаков долголетия. Однако опубликовано крайне ограниченное количество данных по этой модели (Louzon et al., 2019).

У омаров процесс старения протекает медленно, поэтому было интересно проанализировать активность теломеразы у этих организмов. В работе 1998 г. высокая активность теломеразы была обнаружена во всех органах лобстера *H. americanus*, на основании чего авторы сделали вывод о том, что активация теломеразы является консервативным механизмом, способствующим поддержанию долгосрочной способности клеток к пролиферации и предотвращению старения не только в клеточных моделях или на эмбриональных стадиях, но и у взрослых многоклеточных организмов (Klapper et al., 1998). Геном омара был изучен на наличие генов, способствующих стабильности ДНК. Анализ расширенных семейств генов у омаров по сравнению с короткоживущими членистоногими позволил обнаружить гены *Fancc* и *Ddb2*, которые участвуют в поддержании целостности генома (Polinski et al., 2021). Примечательно, что отсутствуют данные о корреляции между длиной теломер и возрастом омаров, что подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований.

Голый землекоп

Голый землекоп (*Heterocephalus glaber*) – еще одно уникальное животное, обладающее удивительно долгой жизнью, превышающей 38 лет. Классические признаки старения, такие как снижение репродуктивной функции, нейродегенеративные заболевания и рак, у этого организма проявляются лишь в незначительной степени (Yang et al., 2024). В ходе эксперимента была проанализирована длина теломер у голых землекопов в трех возрастных группах: молодых, взрослых и старых. Обнаружено, что длина теломер увеличивается с возрастом по сравнению с молодой категорией, хотя авторы отмечают, что размер выборки был небольшим. Проведенные наблюдения подтверждают гипотезу о сохранении теломер у этих животных с возрастом (Leonida et al., 2020). У голых землекопов зафиксирована низкая активность теломеразы (Seluanov et al., 2007) и в сравнительном анализе выявлена отрицательная корреляция между уровнями экспрессии теломеразы и размерами грызунов (Gomes et al., 2011). На сегодняшний день роль теломер в процессе старения остается неясной,

и голые землекопы могут быть интересным объектом для поиска новых подходов изучения взаимосвязей между теломерами и старением.

Крупные животные (слоны, киты и акулы)

Продолжительность жизни крупных млекопитающих во многом определяется условиями обитания, поведенческими стратегиями и физиологическими адаптациями. Например, лесные слоны (*Loxodonta cyclotis*), масса которых может составлять 2000–2500 кг, живут в среднем около 50 лет, тогда как африканские саванные (*L. africana*, вес 4000–7000 кг) и азиатские слоны (*Elephas maximus*, вес 2500–5500 кг) – до 60–70 лет. Такие межвидовые различия в долголетию создают удобную модель для изучения молекулярных механизмов старения, включая динамику теломер (Crawley et al., 2017; Chusyd et al., 2021).

Сопоставление данных о длине теломер у видов с контрастной продолжительностью жизни свидетельствует о том, что начальные показатели длины теломер могут играть роль в обеспечении долголетия. К примеру, у азиатских слонов выявлена относительно большая длина теломер в молодом возрасте по сравнению с чихуахуа – мелкой породой собак, отличающейся значительно меньшей продолжительностью жизни, чья масса не превышает 1–3 кг. Несмотря на это изначальное преимущество, темпы укорочения теломер у слонов и чихуахуа со временем сходны. Данный факт указывает на то, что, хотя изначальная длина теломер может частично определять максимальный возраст, сам процесс их сокращения с возрастом является относительно консервативным межвидовым признаком.

Важным аспектом, связанным с межвидовыми различиями в долголетье, считается активность теломеразы и ее связь с размером тела. Исследования показывают, что подавление активности теломеразы в соматических клетках крупных млекопитающих может быть эволюционным приспособлением, снижающим риск онкологических заболеваний, которые характерны для организмов с большей массой тела. Таким образом, ограничение активности теломеразы и более короткие теломеры у крупных и долгоживущих видов, по-видимому, выполняют роль дополнительного противоопухолевого барьера (Buddhachat et al., 2017).

Особая продолжительность жизни характерна не только для наземных представителей крупных млекопитающих, но и для обитателей морской среды. Среди китообразных (Cetacea), включающих парвотряды усатых китов (Mysticeti) и зубатых китов (Odontoceti), также наблюдается широкий диапазон долголетия. Многие виды китов, обладая значительной массой тела – от нескольких тонн у дельфинов до десятков и даже сотен тонн у крупнейших представителей, способны жить до впечатляющего возраста. Например, гренландский кит (*Balaena mysticetus*) из семейства Гладких китов (Balaenidae) известен тем, что может жить более 200 лет, что делает его одним из самых долгоживущих млекопитающих на планете (Buddhachat et al., 2021; Lagunas-Rangel, 2021).

Отличие от ряда наземных видов, для которых отмечена корреляция между изначальной длиной теломер и

потенциальной продолжительностью жизни, у китообразных данные выглядят более неоднозначно. С применением количественной ПЦР к образцам кожи 28 горбатых китов (*Megaptera novaeangliae*) возрастом от 0 до 26 лет было установлено, что длина теломер статистически коррелирует с возрастом. Однако вариабельность между особями одного возраста оказалась настолько велика, что этот показатель нельзя считать надежным инструментом определения возраста для свободно плавающих китов. Такая изменчивость может объясняться как методологическими факторами (точность измерений), так и биологическими причинами: наследственными особенностями, адаптациями к непредсказуемым условиям среды и стохастическими процессами распределения ресурсов (Olsen et al., 2014).

Дополнительные сравнительные исследования, охватывающие 23 вида морских млекопитающих, в том числе 4 вида Mysticeti и 19 видов Odontoceti, не выявили связи между относительной длиной теломер и максимальной продолжительностью жизни. Статистический анализ продемонстрировал, что долголетие значительно лучше коррелирует с размерами тела: масса взрослой особи и ее длина оказались надежными предикторами, тогда как относительная длина теломер не показала значимой связи (Buddhachat et al., 2021).

Другими морскими представителями, обладающими удивительной продолжительностью жизни, являются акулы, однако определить их возраст бывает особенно сложно. Например, гренландская акула (*Somniosus microcephalus*) была признана самым долгоживущим позвоночным на планете. Тем не менее многие аспекты ее биологии, физиологии и экологии остаются неразгаданными. Данный вид может доживать почти до 400 лет и достигает половой зрелости примерно в 150 лет. При этом ее вес колеблется от 700 до 1000 кг (Nielsen et al., 2016). Недавние исследования, проведенные на образцах гренландской акулы, позволили проанализировать РНК и выявить высоковыраженный длинный транскрипт, схожий с интерсперсным ядерным элементом (LINE-like) (Bartas et al., 2023). Авторы предполагают, что этот транскрипт может быть связан с увеличенной продолжительностью жизни и устойчивостью к возрастным заболеваниям, и выдвигают гипотезу о том, что данный фактор может способствовать улучшению механизма поддержания теломер. Однако научных подтверждений гипотезы пока нет, как и данных о длине теломер у этих животных (Bartas et al., 2023).

В исследовании, проведенном на других видах акул, таких как южная фонарная акула (*Etmopterus granulosus*), была проанализирована относительная длина теломер в зависимости от возраста, который определялся по массе тела (Nehmens et al., 2021). Результаты показали, что теломеры у *E. granulosus* действительно укорачиваются в зависимости от размера, однако с уверенностью утверждать, что возраст влияет на длину теломер, в данном случае затруднительно (Nehmens et al., 2021).

В заключение, хотя сведений пока недостаточно для окончательных выводов, можно предположить, что крупный размер тела является значимым фактором для упомянутых организмов и может отражать совокупность

эволюционных и физиологических стратегий, направленных на поддержание геномной стабильности, контроль клеточных делений и снижение риска онкологических процессов.

Заключение

В данном литературном обзоре мы обобщили уникальные характеристики различных альтернативных моделей животных, демонстрирующих фенотипы замедленного и ускоренного старения. Рассматриваемые виды обладают исключительной продолжительностью жизни, значительным потенциалом регенерации или устойчивостью к заболеваниям, связанным со старением. Тем не менее результаты исследований, касающихся связи между длиной теломер и возрастными заболеваниями, а также продолжительностью жизни, остаются довольно непоследовательными и противоречивыми. В этом контексте наиболее подходящими моделями для изучения механизмов сокращения теломер в процессах старения и долголетия представляются птицы и землекопы, тогда как летучие мыши и кораллы больше подходят для анализа влияния стрессовых факторов на длину теломер. Крупные долгожители, такие как слоны, киты и акулы, демонстрируют связь между длиной теломер и массой тела. Представители морских ежей и омаров вызывают особый интерес для исследования альтернативных механизмов старения, которые еще не были выявлены (рис. 2).

Безусловно, все упомянутые модели обладают уникальными механизмами продления жизни и поддержания длины теломер, которые не имеют аналогов в классических модельных организмах. Однако пока неясно, в какой мере знания о механизмах старения и долголетия, полученные на долгоживущих модельных организмах, могут быть применены к людям для обеспечения более долгой и здоровой жизни. В связи с этим важно оптимизировать использование этих моделей в прикладных исследованиях. Виды с постоянной длиной теломер и активной теломеразой (*Arctica islandica*, *Mesocentrotus franciscanus*, *Homarus americanus*) лучше всего подходят для детального изучения молекулярных механизмов экстремального долголетия и поиска потенциальных герпротекторных мишеней. Организмы, у которых длина теломер значительно варьирует под воздействием внешних факторов (летучие мыши рода *Myotis*, кораллы *Pocillopora* spp.), целесообразно использовать для оценки влияния экологического стресса, заболеваний или качества среды обитания на процессы старения. Совместное исследование морских ежей (*Stomopneustes variolaris* и *Mesocentrotus franciscanus*) или кораллов (*Pocillopora* spp. и *Porites* spp.) позволит выявить факторы, влияющие на динамику теломер при различных сценариях продолжительности жизни. У крупномасштабных моделей (слоны, акулы, киты) отмечена корреляция длины теломер с массой тела и продолжительностью жизни, что может быть полезно для разработки биомаркеров здоровья популяций в дикой природе. Данные, полученные на видах с особой устойчивостью к возрастным патологиям (голый землекоп, летучие мыши рода *Myotis*), могут быть экстраполированы для поиска новых терапевтических мишеней при возрастных заболеваниях человека.

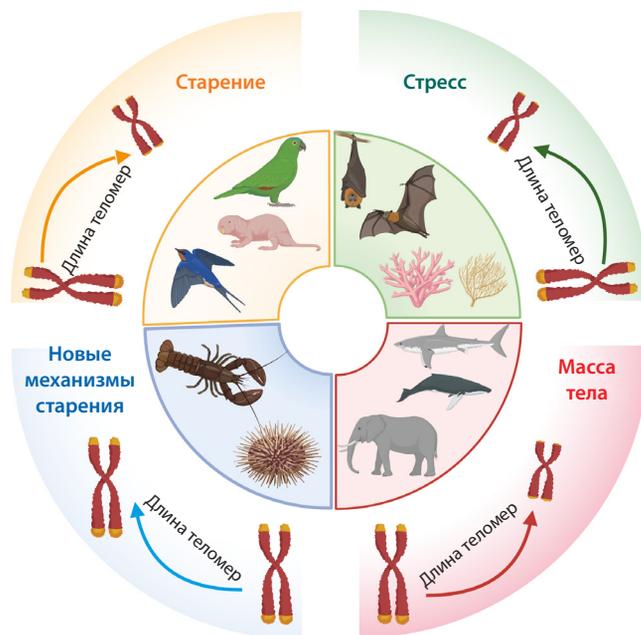


Рис. 2. Факторы, влияющие на длину теломер у различных долгоживущих организмов.

Таким образом, использование альтернативных видов с различными стратегиями старения и уникальными механизмами поддержания теломер не только расширяет возможности для проверки гипотезы о теломерах как универсальном биомаркере старения, но и позволяет более объективно оценить их вклад в процессы долголетия и возрастных патологий. Включение этих экстремальных моделей наряду с классическими организмами способствует более глубокому пониманию фундаментальных механизмов долголетия и открывает новые пути применения полученных знаний в медицине, экологии и охране редких видов, потенциально способствуя продлению активного и здорового периода жизни человека.

Список литературы / References

- Allsopp R.C., Chang E., Kashefi-Aazam M., Rogaev E.I., Piatyszek M.A., Shay J.W., Harley C.B. Telomere shortening is associated with cell division *in vitro* and *in vivo*. *Exp Cell Res*. 1995; 220(1):194-200. doi 10.1006/excr.1995.1306
- Arai Y., Martin-Ruiz C.M., Takayama M., Abe Y., Takebayashi T., Koyasu S., Suematsu M., Hirose N., von Zglinicki T. Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age: a longitudinal study of semi-supercentenarians. *EBioMedicine*. 2015;2(10):1549-1558. doi 10.1016/j.ebiom.2015.07.029
- Aramburu T., Plucinsky S., Skordalakes E. POT1-TPP1 telomere length regulation and disease. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:1939-1946. doi 10.1016/j.csbj.2020.06.040
- Armstrong E., Boonekamp J. Does oxidative stress shorten telomeres *in vivo*? A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2023;85:101854. doi 10.1016/j.arr.2023.101854
- Atzmon G., Cho M., Cawthon R.M., Budagov T., Katz M., Yang X., Siegel G., Bergman A., Huffman D.M., Schechter C.B., Wright W.E., Shay J.W., Barzilai N., Govindaraju D.R., Suh Y. Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(1):1710-1717. doi 10.1073/pnas.0906191106

- Bartas M., Červeň J., Valková N., Volná A., Dobrovolná M., Šislerová L., Baldvinsson H., Pečinka P., Brázda V. RNA analysis of the longest living vertebrate Greenland shark revealed an abundance of LINE-like elements in its transcriptome. *Czech Polar Rep.* 2023;13(2):210-227. doi 10.5817/CPR2023-2-17
- Basova L., Begum S., Strahl J., Sukhotin A., Brey T., Philipp E., Abele D. Age-dependent patterns of antioxidants in Arctic islandica from six regionally separate populations with different lifespans. *Aquat Biol.* 2012;14(2):141-152. doi 10.3354/ab00387
- Bernardes De Jesus B., Vera E., Schneeberger K., Tejera A.M., Ayuso E., Bosch F., Blasco M.A. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med.* 2012;4(8):691-704. doi 10.1002/emmm.201200245
- Bowden T.J., Kraev I., Lange S. Extracellular vesicles and post-translational protein deimination signatures in haemolymph of the American lobster (*Homarus americanus*). *Fish Shellfish Immunol.* 2020; 106:79-102. doi 10.1016/j.fsi.2020.06.053
- Buddhachat K., Kriangwanich W., Kumoun I., Brown J.L., Chailangkarn S., Somgird C., Thitaram C., Prasitwattanaseree S., Nganvongpanit K. Telomeric attrition with increasing age in short- (Chihuahua dog) and long- (Asian elephant) life span animals. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2017;23(4):643-649. doi 10.9775/kvfd.2017.17504
- Buddhachat K., Brown J.L., Kaewkool M., Poomouang A., Kaewmong P., Kittiwattana Wong K., Nganvongpanit K. Life expectancy in marine mammals is unrelated to telomere length but is associated with body size. *Front Genet.* 2021;12:737860. doi 10.3389/fgene.2021.737860
- Bythell J.C., Brown B.E., Kirkwood T.B.L. Do reef corals age? *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2018;93(2):1192-1202. doi 10.1111/brv.12391
- Calado R.T., Dumitriu B. Telomere dynamics in mice and humans. *Semin Hematol.* 2013;50(2):165-174. doi 10.1053/j.seminhematol.2013.03.030
- Chusyd D.E., Ackermans N.L., Austad S.N., Hof P.R., Mielke M.M., Sherwood C.C., Allison D.B. Aging: what we can learn from elephants. *Front Aging.* 2021;2:726714. doi 10.3389/fragi.2021.726714
- Crawley J.A.H., Mumby H.S., Chapman S.N., Lahdenperä M., Mar K.U., Htut W., Thura Soe A., Aung H.H., Lummaa V. Is bigger better? The relationship between size and reproduction in female Asian elephants. *J Evol Biol.* 2017;30(10):1836-1845. doi 10.1111/jeb.13143
- Criscuolo F., Dobson F.S., Schull Q. The influence of phylogeny and life history on telomere lengths and telomere rate of change among bird species: a meta-analysis. *Ecol Evol.* 2021;11(19):12908-12922. doi 10.1002/ece3.7931
- Domínguez-de-Barros A., Sifaoui I., Borecka Z., Dorta-Guerra R., Lorenzo-Morales J., Castro-Fuentes R., Córdoba-Lanús E. An approach to the effects of longevity, sexual maturity, and reproduction on telomere length and oxidative stress in different Psittacidae species. *Front Genet.* 2023;14:1156730. doi 10.3389/fgene.2023.1156730
- Domínguez-de-Barros A., Sifaoui I., Dorta-Guerra R., Lorenzo-Morales J., Castro-Fuentes R., Córdoba-Lanús E. Telomere- and oxidative stress dynamics in Psittacidae species with different longevity trajectories. *GeroScience.* 2024. doi 10.1007/s11357-024-01397-5
- Du C., Anderson A., Lortie M., Parsons R., Bodnar A. Oxidative damage and cellular defense mechanisms in sea urchin models of aging. *Free Radic Biol Med.* 2013;63:254-263. doi 10.1016/j.free-radbiomed.2013.05.023
- Ebert T.A. Negative senescence in sea urchins. *Exp Gerontol.* 2019; 122:92-98. doi 10.1016/j.exger.2019.04.018
- Foley N.M., Hughes G.M., Huang Z., Clarke M., Jebb D., Whelan C.V., Petit E.J., ... Kerth G., Rebelo H., Rodrigues L., Puechmaile S.J., Teeling E.C. Growing old, yet staying young: the role of telomeres in bats' exceptional longevity. *Sci Adv.* 2018;4(2):eaao0926. doi 10.1126/sciadv.aao0926
- Foley N.M., Petit E.J., Brazier T., Finarelli J.A., Hughes G.M., Touzalin F., Puechmaile S.J., Teeling E.C. Drivers of longitudinal telomere dynamics in a long-lived bat species, *Myotis myotis*. *Mol Ecol.* 2020;29(16):2963-2977. doi 10.1111/mec.15395
- Foote C.G., Daunt F., González-Solis J., Nasir L., Phillips R.A., Monaghan P. Individual state and survival prospects: age, sex, and telomere length in a long-lived seabird. *Behav Ecol.* 2011;22(1): 156-161. doi 10.1093/beheco/arq178
- Francis N., Gregg T., Owen R., Ebert T., Bodnar A. Lack of age-associated telomere shortening in long- and short-lived species of sea urchins. *FEBS Lett.* 2006;580(19):4713-4717. doi 10.1016/j.febslet.2006.07.049
- Garg K.M., Lamba V., Sanyal A., Dovih P., Chattopadhyay B. Next generation sequencing revolutionizes organismal biology research in bats. *J Mol Evol.* 2023;91(4):391-404. doi 10.1007/s00239-023-10107-2
- Gomes N.M.V., Ryder O.A., Houck M.L., Charter S.J., Walker W., Forsyth N.R., Austad S.N., Venditti C., Pagel M., Shay J.W., Wright W.E. Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination. *Aging Cell.* 2011;10(5):761-768. doi 10.1111/j.1474-9726.2011.00718.x
- Gruber H., Schaible R., Ridgway I.D., Chow T.T., Held C., Philipp E.E.R. Telomere-independent ageing in the longest-lived non-colonial animal, *Arctica islandica*. *Exp Gerontol.* 2014;51:38-45. doi 10.1016/j.exger.2013.12.014
- Gruber H., Wessels W., Boynton P., Xu J., Wohlgemuth S., Leeuwenburgh C., Qi W., Austad S.N., Schaible R., Philipp E.E.R. Age-related cellular changes in the long-lived bivalve *A. islandica*. *Age.* 2015;37(5):90. doi 10.1007/s11357-015-9831-8
- Harper J.M., Holmes D.J. New perspectives on avian models for studies of basic aging processes. *Biomedicines.* 2021;9(6):649. doi 10.3390/biomedicines9060649
- Hausmann M.F., Winkler D.W., Huntington C.E., Nisbet I.C.T., Vleck C.M. Telomerase expression is differentially regulated in birds of differing life span. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1019(1):186-190. doi 10.1196/annals.1297.029
- Ineson K.M., O'Shea T.J., Kilpatrick C.W., Parise K.L., Foster J.T. Ambiguities in using telomere length for age determination in two North American bat species. *J Mammal.* 2020;101(4):958-969. doi 10.1093/jmammal/gyaa064
- Jenner L.P., Peska V., Fulnečková J., Sýkorová E. Telomeres and their neighbors. *Genes.* 2022;13(9):1663. doi 10.3390/genes13091663
- Kirkwood T.B.L. Evolution of ageing. *Nature.* 1977;270(5635):301-304. doi 10.1038/270301a0
- Kirkwood T.B.L., Rose M.R. Evolution of senescence: late survival sacrificed for reproduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1991;332(1262):15-24. doi 10.1098/rstb.1991.0028
- Klapper W., Kühne K., Singh K.K., Heidorn K., Parwaresch R., Krupp G. Longevity of lobsters is linked to ubiquitous telomerase expression. *FEBS Lett.* 1998;439(1-2):143-146. doi 10.1016/S0014-5793(98)01357-X
- Koliada A.K., Krasnenkov D.S., Vaiserman A.M. Telomeric aging: mitotic clock or stress indicator? *Front Genet.* 2015;6:82. doi 10.3389/fgene.2015.00082
- Koopman H.N., Westgate A.J., Siders Z.A. Declining fecundity and factors affecting embryo quality in the American lobster (*Homarus americanus*) from the Bay of Fundy. *Can J Fish Aquat Sci.* 2015; 72(3):352-363. doi 10.1139/cjfas-2014-0277
- Lagunas-Rangel F.A. Deciphering the whale's secrets to have a long life. *Exp Gerontol.* 2021;151:111425. doi 10.1016/j.exger.2021.111425
- Leonida S.R.L., Bennett N.C., Leitch A.R., Faulkes C.G. Patterns of telomere length with age in African mole-rats: new insights from quantitative fluorescence in situ hybridisation (qFISH). *PeerJ.* 2020;8:e10498. doi 10.7717/peerj.10498
- Lin J., Epel E. Stress and telomere shortening: insights from cellular mechanisms. *Ageing Res Rev.* 2022;73:101507. doi 10.1016/j.arr.2021.101507

- Louzon M., Coeurdassier M., Gimbert F., Pauget B., De Vaufléury A. Telomere dynamic in humans and animals: review and perspectives in environmental toxicology. *Environ Int.* 2019;131:105025. doi 10.1016/j.envint.2019.105025
- Miller R.A., Harper J.M., Dysko R.C., Durkee S.J., Austad S.N. Longer life spans and delayed maturation in wild-derived mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002;227(7):500-508. doi 10.1177/153537020222700715
- Muñoz-Lorente M.A., Cano-Martin A.C., Blasco M.A. Mice with hyper-long telomeres show less metabolic aging and longer lifespans. *Nat Commun.* 2019;10(1):4723. doi 10.1038/s41467-019-12664-x
- Nehmens M.C., Varney R.M., Janosik A.M., Ebert D.A. An exploratory study of telomere length in the deep-sea shark, *Etmopterus granulosus*. *Front Mar Sci.* 2021;8:642872. doi 10.3389/fmars.2021.642872
- Nguyen T.H.D. Structural biology of human telomerase: progress and prospects. *Biochem Soc Trans.* 2021;49(5):1927-1939. doi 10.1042/BST20200042
- Nielsen J., Hedeholm R.B., Heinemeier J., Bushnell P.G., Christiansen J.S., Olsen J., Ramsey C.B., Brill R.W., Simon M., Steffensen K.F., Steffensen J.F. Eye lens radiocarbon reveals centuries of longevity in the Greenland shark (*Somniosus microcephalus*). *Science.* 2016;353(6300):702-704. doi 10.1126/science.aaf1703
- Olsen M.T., Robbins J., Bérubé M., Rew M.B., Palsbøll P.J. Utility of telomere length measurements for age determination of humpback whales. *NAMMCO Sci Publ.* 2014;10. doi 10.7557/3.3194
- Polinski J.M., Kron N., Smith D.R., Bodnar A.G. Unique age-related transcriptional signature in the nervous system of the long-lived red sea urchin *Mesocentrotus franciscanus*. *Sci Rep.* 2020;10(1):9182. doi 10.1038/s41598-020-66052-3
- Polinski J.M., Zimin A.V., Clark K.F., Kohn A.B., Sadowski N., Timp W., Ptitsyn A., Khanna P., Romanova D.Y., Williams P., Greenwood S.J., Moroz L.L., Walt D.R., Bodnar A.G. The American lobster genome reveals insights on longevity, neural, and immune adaptations. *Sci Adv.* 2021;7(26):eabe8290. doi 10.1126/sciadv.abe8290
- Polinski J.M., Castellano K.R., Buckley K.M., Bodnar A.G. Genomic signatures of exceptional longevity and negligible aging in the long-lived red sea urchin. *Cell Rep.* 2024;43(4):114021. doi 10.1016/j.celrep.2024.114021
- Puechmaile S.J., Frick W.F., Kunz T.H., Racey P.A., Voigt C.C., Wibbelt G., Teeling E.C. White-nose syndrome: is this emerging disease a threat to European bats? *Trends Ecol Evol.* 2011;26(11):570-576. doi 10.1016/j.tree.2011.06.013
- Roark E.B., Guilderson T.P., Dunbar R.B., Fallon S.J., Mucciarone D.A. Extreme longevity in proteinaceous deep-sea corals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(13):5204-5208. doi 10.1073/pnas.0810875106
- Rossiello F., Jurk D., Passos J.F., d'Adda Di Fagagna F. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Cell Biol.* 2022;24(2):135-147. doi 10.1038/s41556-022-00842-x
- Rouan A., Pousse M., Tambutté E., Djerbi N., Zozaya W., Capasso L., Zoccola D., Tambutté S., Gilson E. Telomere dysfunction is associated with dark-induced bleaching in the reef coral *Stylophora pistillata*. *Mol Ecol.* 2022;31(23):6087-6099. doi 10.1111/mec.16199
- Rouan A., Pousse M., Djerbi N., Porro B., Bourdin G., Carradec Q., Hume B.C., ... Furla P., Voolstra C.R., Forcioli D., Lombard F., Gilson E. Telomere DNA length regulation is influenced by seasonal temperature differences in short-lived but not in long-lived reef-building corals. *Nat Commun.* 2023;14(1):3038. doi 10.1038/s41467-023-38499-1
- Sahm A., Bens M., Henning Y., Vole C., Groth M., Schwab M., Hoffmann S., Platzer M., Szafranski K., Dammann P. Higher gene expression stability during aging in long-lived giant mole-rats than in short-lived rats. *Aging.* 2018;10(12):3938-3956. doi 10.18632/aging.101683
- Sea Urchin Genome Sequencing Consortium; Sodergren E., Weinstock G.M., Davidson E.H., Cameron R.A., Gibbs R.A., Angerer R.C., ... Okwuonu G., Parker D., Pu L.-L., Thorn R., Wright R. The genome of the sea urchin *Strongylocentrotus purpuratus*. *Science.* 2006;314(5801):941-952. doi 10.1126/science.1133609
- Seluanov A., Chen Z., Hine C., Sasahara T.H.C., Ribeiro A.A.C.M., Catania K.C., Presgraves D.C., Gorbunova V. Telomerase activity coevolves with body mass, not lifespan. *Aging Cell.* 2007;6(1):45-52. doi 10.1111/j.1474-9726.2006.00262.x
- Sergieev P.V., Artemov A.A., Prokhortchouk E.B., Dontsova O.A., Berezkin G.V. Genomes of *Strongylocentrotus franciscanus* and *Lytechinus variegatus*: are there any genomic explanations for the two orders of magnitude difference in the lifespan of sea urchins? *Aging.* 2016;8(2):260-271. doi 10.18632/aging.100889
- Smith A., Cook N., Cook K., Brown R., Woodgett R., Veron J., Saylor V. Field measurements of a massive *Porites* coral at Goolboodi (Orpheus Island), Great Barrier Reef. *Sci Rep.* 2021;11(1):15334. doi 10.1038/s41598-021-94818-w
- Smoom R., May C.L., Ortiz V., Tighe M., Kolev H.M., Rowe M., Reizel Y., Morgan A., Egyes N., Lichtental D., Skordalakes E., Kaestner K.H., Tzfati Y. Telomouse – a mouse model with human-length telomeres generated by a single amino acid change in RTEL1. *Nat Commun.* 2023;14(1):6708. doi 10.1038/s41467-023-42534-6
- Terry D.F., Nolan V.G., Andersen S.L., Perls T.T., Cawthon R. Association of longer telomeres with better health in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(8):809-812. doi 10.1093/gerona/63.8.809
- Tricola G.M., Simons M.J.P., Atema E., Boughton R.K., Brown J.L., Dearborn D.C., Divoky G., ... Wheelwright N.T., Winkler D.W., Young R., Vleck C.M., Haussmann M.F. The rate of telomere loss is related to maximum lifespan in birds. *Phil Trans R Soc B.* 2018;373(1741):20160445. doi 10.1098/rstb.2016.0445
- Tsuta H., Shinzato C., Satoh N., Hidaka M. Telomere shortening in the colonial coral *Acropora digitifera* during development. *Zoolog Sci.* 2014;31(3):129-134. doi 10.2108/zsj.31.129
- Vera E., Bernardes de Jesus B., Foronda M., Flores J.M., Blasco M.A. The rate of increase of short telomeres predicts longevity in mammals. *Cell Rep.* 2012;2(4):732-737. doi 10.1016/j.celrep.2012.08.023
- Yang W., Hu Y., Cui S. Fighting with aging: the secret for keeping health and longevity of naked mole rats. *Aging Dis.* 2024;16(1):137-145. doi 10.14336/AD.2024.0109
- Young A.J. The role of telomeres in the mechanisms and evolution of life-history trade-offs and ageing. *Phil Trans R Soc B.* 2018;373(1741):20160452. doi 10.1098/rstb.2016.0452
- Zade N.H., Khattar E. POT1 mutations cause differential effects on telomere length leading to opposing disease phenotypes. *J Cell Physiol.* 2023;238(6):1237-1255. doi 10.1002/jcp.31034
- Zaug A.J., Goodrich K.J., Song J.J., Sullivan A.E., Cech T.R. Reconstitution of a telomeric replicon organized by CST. *Nature.* 2022;608(7924):819-825. doi 10.1038/s41586-022-04930-8

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 19.11.2024. После доработки 26.12.2024. Принята к публикации 28.12.2024.