БИОХИМИЯ, 2019, том 84, вып. 12, с. 1781 – 1791

УДК 577. 24

ВОЗРАСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ КЛЕТОК, ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ИХ СУЩЕСТВОВАНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА И ЗАЩИТНЫМИ ЛЕКАРСТВАМИ

Обзор

© 2019 Г. Либертини[1]*#, Г. Корби[2#], М. Челлурале[3], Н. Феррара[3]

[1] *Independent researcher, Member of the Italian Society for Evolutionary Biology, Italy; E-mail: giacinto.libertini@yahoo.com*

[2] *Department of Medicine and Health Sciences, University of Molise, and Italian Society of Gerontology and Geriatrics (SIGG), Campobasso, Italy; E-mail: graziamaria.corbi@unimol.it*

[3] *Department of Translational Medical Sciences, Federico II University of Naples, Naples, Italy; E-mail: mikicellurale@alice.it, nicola.ferrara@unina.it*

Поступила в редакцию 16.03.2019
После доработки 13.08.2019
Принята к публикации 23.08.2019

Для теорий, которые интерпретируют биологическое старение как феномен, которому благоприятствует естественный отбор, необходимы доказательства существования специфических, генетически предопределенных и регулируемых механизмов, которые связаны с постепенным повышением смертности индивидов в связи с их возрастом. Механизмы, которые определены в соответствии с теорией субтеломеры–теломеры, предполагают, что постепенное ослабление процесса обновления клеток и снижение клеточных функций регулируются системой субтеломера–теломера–теломераза, которая вызывает прогрессирующий «синдром атрофии» во всех тканях и органах. Если механизмы, лежащие в основе возрастных нарушений функций, действительно аналогичны друг другу, и имеют общее происхождение, можно предположить, что равные интервенции могут привести к получению сходных результатов. В настоящем обзоре рассмотрена роль отдельных факторов (сахарный диабет, ожирение/дислипидемия, повышенное давление, курение, умеренное потребление алкоголя или злоупотреблением им) и различных типов лекарств (статины, ингибиторы ACE/сартаны) в ускорении и предвкушении или в противостоянии процессу старения. Имеющиеся доказательства согласуются с парадигмой программированного старения и механизмами, определенными в рамках теории программированного старения. В то же время, нет очевидного определения, на основании которого можно будет проводить различия с теорией непрограммированного старения. Кроме того, существование механизмов, которые определяются системой субтеломера–теломера–теломераза, вызывающей постепенное возрастное снижение приспособленности (фитнеса) организма в связи с постепенным старением клеток и процесса клеточного старения, не оправдано без эволюционной мотивации. Их существование вполне ожидаемо в рамках парадигмы программированного старения, но не совместимо с противоположной парадигмой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение, теломера, субтеломера, парадигма программированного старения, парадигма непрограммированного старения, факторы риска, защитные лекарства.

DOI: 10.1134/S0320972519120030

Старение (*aging*), или клеточное старение (*senescence*), определяемое как «повышение смертности с повышением хронологического возраста в популяциях в дикой природе» [1], – это феномен, который наблюдается у многих биологических видов, включая человека [2–5], и является предметом для возможного его объяснения с помощью многочисленных теорий [6, 7].

Эти гипотезы, хотя они очень отличаются друг от друга, в целом, принадлежат к двум взаимно противоположным теоретическим положениям [8, 9], которые надо рассматривать как парадигмы, в значении, которое им придавал Кюн (Kuhn), руководствуясь их важными и сильно различающимися предпосылками и последствиями [10].

Понятие «парадигма непрограммированного старения» оправдывает старение как влияние вредоносных факторов, которым естественный отбор не может ничего существенно противо-

* Адресат для корреспонденции.

Авторы внесли равный вклад в работу.

поставить [11], в то время как «парадигма программированного старения» объясняет биологическое старение как специфическую, физиологическую функцию, определяемую на надорганизменным уровне естественным отбором [1, 9, 12–17]. В соответствии со второй парадигмой, старение не является изолированным феноменом, а принадлежит к числу общих физиологических событий, известных на протяжении долгого времени [2], но идентифицированных только относительно недавно в качестве важной группы явлений, обозначаемых общим специфическим термином феноптоз («запрограммированная гибель организма») [18, 19].

Несмотря на то, что понятие «непрограммированного» старения по-прежнему является наиболее приемлемой и широко распространенной теорией [20–25], имеются различные теоретические и эмпирические доказательства, свидетельствующие в пользу парадигмы программированного старения и опровергающие противоположную интерпретацию феномена старения [8, 9, 26]. Кроме того, в соответствии с тезисом программированного старения, можно описать, по крайней мере, в общих деталях, физиологию [27–30], патологию [29, 31] и филогению [12] процесса старения.

В настоящем обзоре представлены некоторые соответствия между различными возрастными функциональными нарушениями и влиянием различных факторов (сахарный диабет, ожирение/дислипидемия, повышенной давление, курение, умеренное употребление алкоголя и злоупотребление им) и определенных типов лекарств (статины, ингибиторы ACE/сартаны), выявленные в работах, проведенных на людях или животных моделях.

Полученные результаты изложены в контексте специфического объяснения механизмов процесса старения, которые лежат в основе парадигмы программированного старения. Это описание можно определить как «теория теломеры» [27] или более точно как «теория субтеломеры–теломеры». Возможны также другие интерпретации механизмов старения в контексте парадигмы программированного старения [32–34], однако в настоящем обзоре в качестве рабочей гипотезы будет рассмотрена только теория субтеломеры–теломеры, так как она рассматривается нами как более соответствующая с имеющимся доказательствам.

ТЕОРИЯ СУБТЕЛОМЕРЫ–ТЕЛОМЕРЫ

Необходимо сначала кратко изложить теорию субтеломеры–теломеры, используемой в качестве объяснения процесса старения [27–30]. Известно, что на концевых участках молекул ДНК эукариотических организмов имеется нуклеотидная последовательность, называемая теломерой, состоящая из повторов одного нуклеотидного мотива (TTAGGG у человека [35] и многих других биологических видов [36]). Фермент, который вызывает удвоение молекулы ДНК (ДНК-полимераза), не может полностью дуплицировать молекулу, и поэтому небольшой участок теломеры остается недуплицированным [37]. Этот недостаток процесса удвоения может быть легко устранен другим ферментом телоферазой (существование которой было предсказано в 1973 г. [38], идентифицирована же она была в 1985 г. [39]), который восстанавливает исходную длину цепи. Теломераза, активность которой регулируется на генетическом уровне [40], будучи в: 1) неактивном состоянии ограничивает максимально возможное число дупликаций, т.е. выступает в качестве причины существования предела Хейфлика (Hayflick) [41, 42]; 2) в частично активном состоянии позволяет осуществление большего, но ограниченного числа дупликаций; 3) в полностью активном состоянии, таком как в половых клетках, позволяет осуществлять неограниченное число дупликаций [27]. Гетерохроматиновый капюшон защищает каждую теломеру [27]. В первой клетке нового организма, в фазе, которая может быть определена как фаза «сброса» (*reset*), капюшон имеет длину, пропорциональную длине теломеры. При всех репликациях половых клеток и образующихся при этом клеток, необходимо, чтобы капюшон также был удвоен без изменения его длины [30]. По мере укорочения теломеры капюшон покрывает и репрессирует все более увеличивающуюся часть молекулы ДНК, прилегающей к теломере [27], которую сейчас принято обозначать как «субтеломера». Поскольку происходит увеличение участка теломеры, покрытого и репрессированного капюшоном, то это приводит к двум последствиям: 1) происходит ухудшение клеточных функций, и поэтому профиль специфической секреции клеток постепенно изменяется, вызывая ухудшение состояния окружающей среды и других находящихся по соседству клеток, зависящих от измененных клеток [27]. Этот феномен был определен как «эффект положения теломеры» [43] и, возможно, более точно как «постепенное старение клеток» [12]; 2) теломера колеблется между состоянием, в котором она «прикрыта» капюшоном, и состоянием, в котором она «открыта» и поэтому становится уязвимой для блокировки ее способности к дупликации [44]. Постепенная репрессия теломеры приводит к увеличению

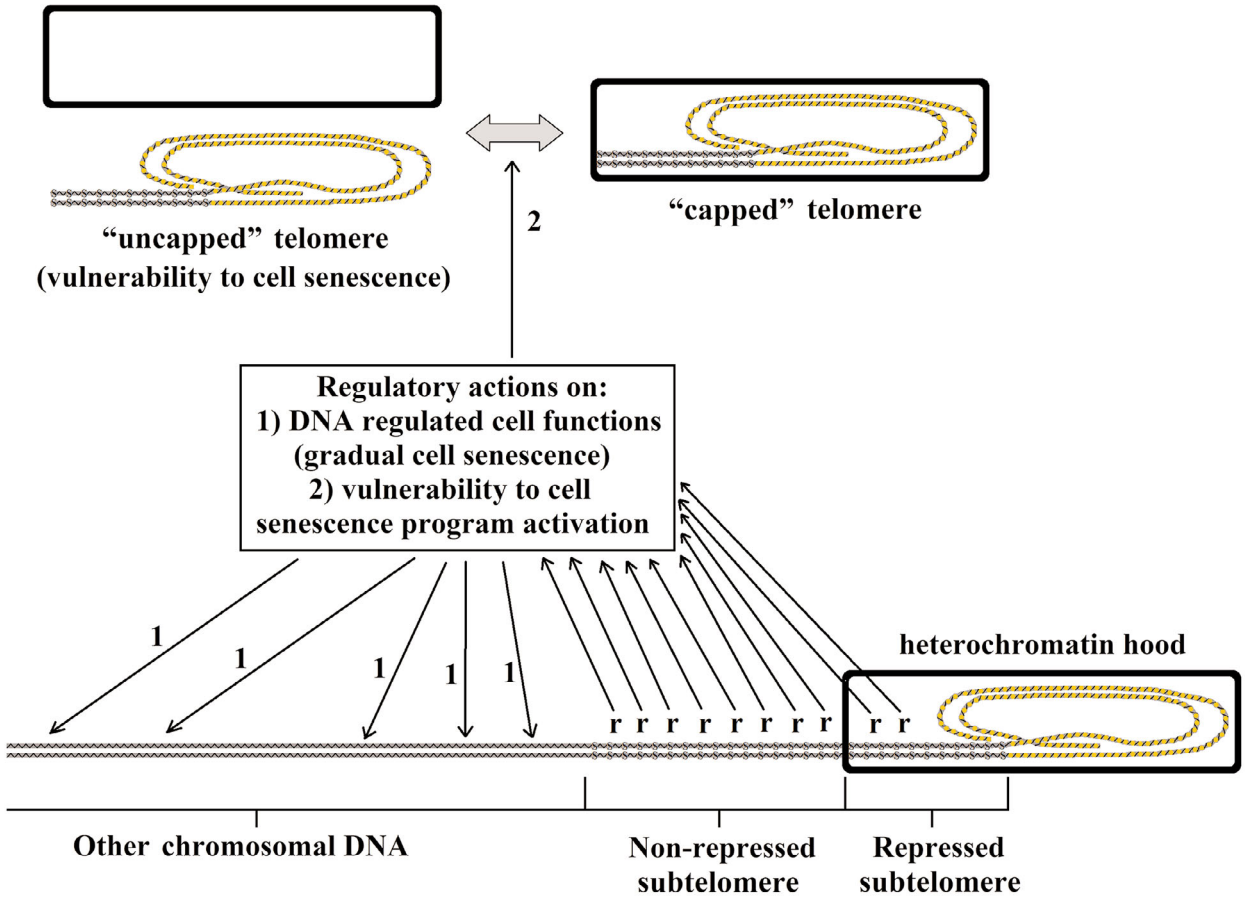

Рис. 1. Влияние укорочения теломеры на капюшон теломеры и субтеломеру. Укорочение теломеры приводит к сползанию капюшона теломеры на субтеломеру, вызывая ее постепенное репрессирование (приведен с изменениями из [53]).
С цветным вариантом рис. 1 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/

промежутка времени, при котором теломера находится в открытом состоянии [44] и является уязвимой для активации специфической клеточной программы, программы клеточного старения [45], которая приводит к блокировке способности клеток к удвоению и к состоянию, при котором наблюдается самый высокий уровень постепенного старения клеток [27]. Эти положения представлены на рис. 1.

Клетки позвоночных подвержены различным типам программированной гибели клеток (PCD), например: 1) отслаивание клеток от внутренних стенок полостей внутри организма; 2) кератинизация и отслаивание эпидермиса и волосяных клеток; 3) апоптоз.

PCD компенсируется дупликацией стволовых клеток (обновление, оборот клеток). Компенсаторный механизм работает оптимально у молодого организма. С повышением возраста этот механизм начинает работать в неполной мере и более медленно. Нарушение процесса обновления клеток наряду с увеличением количества клеток, чье функционирование в той или иной степени нарушено благодаря постепенному старению клеток и клеточному старению, вызывает то, что принято обозначать как «синдром атрофии» [28]: «1) пониженная средняя способность клеток к дупликации и ослабленный процесс обновления клеток; 2) уменьшенное число клеток (атрофия); 3) замена отсутствующих специфических клеток неспецифическими клетками; 4) гипертрофия сохранившихся специфических клеток; 5) изменения функций клеток с укороченными теломерами или определенно находящихся в нецикличном состоянии; 6) изменения в окружающей клетки среде и самих клеток в зависимости от функционального состояния стареющих или отсутствующих клеток; 7) подверженность опухолевой трансформации в связи с нестабильностью, индуцированной нефункциональной теломерой» [29].

Синдром атрофии постепенно влияет на приспособленность организма, приводя к возрастному повышению смертности, т.е. старению. Следует отметить, что: 1) активность теломеразы находится под генетическим контролем, и она не представляет собой лимит для функциональности клетки и ее способности к удвоению, налагаемый гипотетическими физическими или химическими непреодолимыми ограничениями. Это обстоятельство поддерживается фактом существования биологических видов, у которых не наблюдается увеличения смертности по мере увеличения возраста и снижения активности теломеразы [46]. Кроме того, процесс постепенного старения клеток является полностью обратимым, и это можно сделать, просто реактивировав теломеразу [47]. Кроме того, также обратимо старение клеток в первой фазе [48] и в специфических искусственных условиях [49]; 2) ограничение активности теломеразы и, как следствие, постепенное старение клеток и активация программы клеточного старения ни в коем случае не являются превентивной защитой, направленной против пролиферации клеток при возникновении неоплазматической клетки. Аргументы и доказательства против этого объяснения, которые могут оправдать существование таких ограничений, и которые могут быть представлены таким образом, что они совместимы с парадигмой непрограммированного старения, уже широко обсуждались в опубликованных ранее работах и, поэтому, не рассматриваются в настоящем обзоре [26, 30, 31, 50]; 3) для вышеупомянутых механизмов, необходимо существование стволовых клеток, позволяющее производить обновление зрелых клеток и наблюдения, показывающие возрастное снижение числа и функциональной способности клеток. В некоторых работах было показано существование таких стволовых клеток и показана взаимосвязь между старением и снижением их функциональности, а также продемонстрирована возможность использования стволовых клеток для противостояния процессу старения [51, 52]; 4) снижение функциональной активности тканей и органов за счет многолетних клеток, т.е. тех, которые не подвергаются обновлению, хорошо объясняется понижением функциональной активности и нарушением процесса обновления их сателлитных клеток [53] («непрямое» старение, в то время как снижение функциональности органов/тканей, происходящее без участия долгоживущих клеток можно определить как «прямое» старение [7]).

На рис. 2 показаны функциональные нарушения, вызванные прогрессирующим синдромом атрофии различных тканей/органов с приведенными различиями между нарушениями их функций, вызванных «прямым» или «непрямым» старением. Подробные описания того, как развиваются эти функциональные нарушения выходят за рамки настоящего обзора.

ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь между возрастными функциональными нарушениями и факторами риска или защитными лекарствами. В 2003 г. Chill et al. [54] показали, что количество эндотелиальных прогениторных клеток (EPCs), которые являются необходимым фактором для оборота (обновления) эндотелиальных клеток, с возрастом снижается, и это уменьшение ассоциировано с различными известными факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (курение, сахарный диабет, гипертензия, индекс массы тела, т.е. излишний вес и ожирение). Кроме того, снижение количества EPCs и показателя риска Фрамингема (*Framingham risk score*) [55] имело одинаковое значение в качестве предсказателей риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [54]. Авторы выдвинули предположение, что снижение количества EPCs, вероятно, было вызвано ускоренным обновлением эндотелиальных клеток, которое, в свою очередь, являлось результатом действия хронических повреждающих факторов: «продолжающееся на протяжении длительного времени повреждение эндотелиальных клеток и нарушение их функционирования приводит к итоговому истощению или исчерпанию предполагаемой ограниченной поставки EPCs... продолжающиеся, вызванные факторами риска нарушения могут привести, в конечном итоге, к истощению циркулирующих эндотелиальных клеток» [54].

Этот механизм напоминает патогенез мышечной дистрофии, когда генетический дефект приводит к гибели мышечных клеток и постепенно исчерпывает возможности замены миоцитов стволовыми мышечными клетками [56, 57]. Аналогичным образом можно объяснить другие возрастные функциональные нарушения [58, 59].

Кроме того, известно, что статины, ингибиторы ACE и блокаторы AT1 (сартаны), которые в целом рассматриваются как защитные лекарства при сердечно-сосудистых заболеваниях, улучшают эндотелиальную функцию [60]. Статины ускоряют восстановление эндотелия с помощью эндотелиальных прогениторных клеток [61], и этим можно объяснить их эффекты в профилактике и лечении сердечно-сосудистых

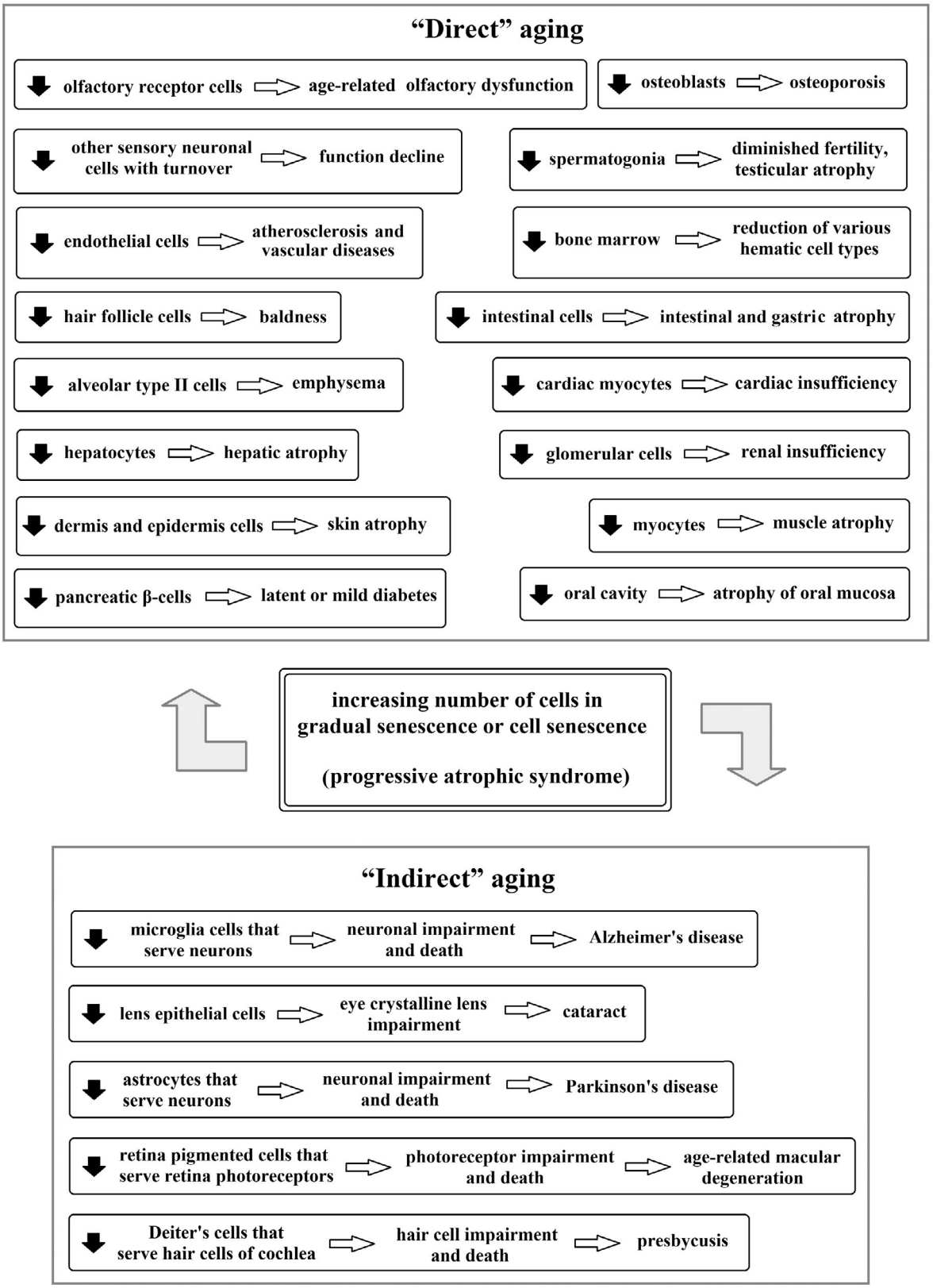

Рис. 2. Отдельные примеры нарушения функций, вызванного прогрессирующим сидромом атрофии различных органов/тканей. Когда нормально функционирующие клетки в ткани/органе подвергаются обновлению, нарушение их нормального функционирования определяется как «прямое» старение. В случае тканей/органов, содержащих долгоживущие клетки, снижение функциональности вызвано нарушением функционирования трофических клеток («непрямое» старение)

заболеваний. Подобные действия могут быть также предположены для других «защитных лекарств».

Недавно была предпринята попытка [30] объяснить старение долгоживущих (*perennial*) клеток снижением количества их сателлитных клеток. Также были выявлены интересные аналогии между возрастными функциональными нарушениями этих многолетних (*perennial*) клеток и вышеупомянутыми факторами риска и защитных лекарств. В другой работе [7] также были отмечены подобные сходства. В настоящем обзоре авторы связали это с другими возрастными функциональными нарушениями.

Функциональные нарушения, изученные в представленных в настоящем обзоре работах, выглядят следующим образом: эндотелиальная дисфункция; нарушение обоняния; возрастная дегенерация макулы (AMD); болезнь Альцгеймера (AD); болезнь Паркинсона (PD); нарушение слуха; эмфизема и сопутствующие заболевания; атрофия кожи; остеопороз; атрофия сенсорных нервных клеток без их обновления (за исключением нарушения обоняния); катаракта; атрофия семенников; атрофия мышц; сердечная недостаточность и сопутствующие заболевания; снижение количества различных клеток крови; диабет и нарушение устойчивости к действию глюкозы; атрофия печени и сопутствующие заболевания; почечная недостаточность; атрофия слизистой рта и слюнных желез; атрофия кишечника и желудка; облысение.

Исключения из представленных доказательств. Полученные результаты представлены в таблице. При использовании эндотелиальной дисфункции в качестве критерия сравнения другие возрастные состояния, по-видимому, соответствуют этому заболеванию в плане их подверженности влиянию со стороны сахарного диабета, ожирения/дислипидемии, гипертензии, курения, умеренного потребления алкоголя, злоупотребления алкоголем, статинов и ингибиторов ACE/сартанов (ACE-I/ARBs).

Не принимая во внимание возможные взаимосвязи, для подтверждения которых нет конкретной работы, или же были получены противоречивые результаты, есть некоторые важные исключения (серые прямоугольники в таблице), которые необходимо отметить:

– (E5) благотворное влияние курения на больных болезнью Паркинсона (PD); это единственный случай, когда курение, по-видимому, противодействует возрастным функциональным нарушениям; этот эффект можно объяснить влиянием никотина на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы [62], которое сходно с влиянием дофаминэргических стимулирующих средств при лечении болезни Паркинсона; фармакологический эффект никотина при лечении этой болезни в значительной степени преодолевает возможный вредный эффект, вызванный курением;

– (G3) эмфизема обратно пропорциональна ожирению/дислипидемии; это может быть результатом ложной взаимосвязи, вызванной тем, что большое количество жировой массы у людей, страдающих от ожирения, вызывает сдавливание их легких;

– (M8 и Q8) индуцированное статином повреждение мышечных клеток и клеток печени; простое объяснение заключается в том, что это результат конкретного вредного действия статинов на миоциты и, в меньшей степени, на гепатоциты [63];

– (P8) незначительное увеличение случаев возникновения сахарного диабета в результате применения статинов; до сих пор не был объяснен этот вредный эффект, который, вероятно, ограничивается высокими дозами статинов [64] и который в большей степени преодолевается положительными эффектами статинов в отношении больных диабетом [63];

– (O2–O5, O8) сахарный диабет, ожирение/дислипидемия, гипертензия и увеличение числа белых кровяных клеток в результате курения; это явление легко можно объяснить провоспалительным действием вышеупомянутых функциональных нарушений в отношении числа белых кровяных клеток (WBC); в свою очередь, снижение числа белых кровяных клеток статинами может быть следствием противовоспалительного действия этих веществ [65].

Возможные противоположные интерпретации представленных доказательств. Действительно, все продемонстрированные взаимосвязи в контексте двух взаимопротивоположных парадигм могут быть интерпретированы самым различным способом. В соответствии с парадигмой программированного старения, немного работ описывают связанные с укорочением теломеры вышеупомянутые функциональные нарушения (например, в случае эндотелиальной дисфункции [66], болезни Альцгеймера [67], нарушения слуха [68], эмфиземы [69] и атрофии кишечника и желудка [70]).

И, наоборот, большая часть работ рассматривает те же самые функциональные нарушения с позиций их совместимости с парадигмой непрограммированного старения. В этих работах, акцент делается на различных механизмах, в основном, базирующихся на накоплении окисленных веществ (как, например, при эндотелиальной дисфункции [60, 61], нарушении обоняния [71], AMD [72], AD [73], PD [74], наруше-

Взаимосвязь между различными функциональными нарушениями и некоторыми «факторами риска» или «защитными лекарствами»

Функциональные нарушения при старости	Обновление специфических клеток		Влияние на риски за счет							Защитный эффект со стороны	
			возраст	диабет	ожирение/дислипидемия	гипертензия	курение	умеренное потребление алкоголя	злоупотребление алкоголем	статины	ACE-i/ARBs
			1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
Эндотелиальная дисфункция	да	**A**	+	+	+	+	+	–	+	+	+
Нарушение обоняния	да	**B**	+	+	+	+	+	·	+	+	·
AMD	нет	**C**	+	+	+	+	+	–/	+	**?**	**–?**
AD	нет	**D**	+	+	+	+	+	–	+	+	+
PD	нет	**E**	+	+	+	+/	–	–	+	+	+
Нарушение слуха	нет	**F**	+	+	+	+	+	–	+	+	+
Эмфизема и сопутствующие заболевания	да	**G**	+	+	–	+	+	–	+	+	+
Атрофия кожи	да	**H**	+	+	·	·	·	·	·	+	+
Остеопороз	да	**I**	+	+	+	+	+	–	+	+	+
Аторофия других сенсорных нейронов без обновления клеток	да	**J**	+	+	·	·	+	·	+	·	·
Катаракта	да	**K**	+	+	+	+	+	–	+	+**?**	+
Атрофия семенников	да	**L**	+	+	+	·	+	/	+	·	/
Атрофия мышц	да	**M**	+	+	+	·	+	·	+	–	+
Сердечная недостаточность и сопутствующие заболевания	да	**N**	+	+	+	+	+	–	+	+	+
Снижение числа различных типов клеток крови	да	**O**	+	–	–	–	–	**?**	+	–	·
Диабет и снижение устойчивости к действию глюкозы	да	**P**	+		+	+	+	–	+	–/	+
Атрофия печени и сопутствующие заболевания	да	**Q**	+	+	+	·	+	·	+	–/	+
Почечная недостаточность	да	**R**	+	+	+	+	+	–	+	+	+
Атрофия слизистой полости рта и слюнных желез	да	**S**	+	+	·	+**?**	+	·	+	·	·
Атрофия кишечника и желудка	да	**T**	+	·	·	·	+	·	·	·	·
Облысение	да	**U**	+	+	+	+	+	+**?**	+	·	·

Примечания. +) Риск или защитное действие повышается; –) риск или защитное действие понижается; /) риск или защитное действие остается без изменений; ?) сомнительные результаты; ·) не изучалось.

нии слуха [75], эмфиземе [76], остеопорозе [77], атрофии мышц [78], сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваниях [79], сахарном диабете и нарушении толерантности к глюкозе [80], атрофии и заболеваниях печени [81]).

ВЫВОДЫ

В отличие от положений противоположной программы, парадигма программированного старения нуждается в существовании специфических, генетически предопределенных и регулируемых механизмов, которые вызывают соответствующее возрасту постепенное понижение приспособленности (фитнеса) организма, т.е. старение. Механизмы, которые были ранее изложены в теории субтеломеры–теломеры, полностью удовлетворяют этому требованию и в то же время противоречат положениям парадигмы непрограммированного старения. Специфические механизмы, которые характерны для всего процесса старения, определенно совместимы с этой возможностью и есть свидетельства о существовании таких механизмов со множественными эффектами, распространяющимися на все (или почти все) состояния старения. Поэтому отношения и взаимосвязи, описанные в данном обзоре, совершенно определенно согласуются с парадигмой программированного старения.

Однако сторонники противоположной программы могут утверждать, что общее действие факторов непрограммированного старения, предположенные в качестве причин старения, также определенно совместимы с возможностью получения сходных общих эффектов, вызванных специфическими лекарствами или повреждающими факторами. Поэтому корректное рассмотрение заключается в том, что доказательства, достаточно кратко изложенные в предыдущем разделе, не могут рассматриваться как тест для проведения различий между достоверностью обеих взаимно противоположных парадигм.

В настоящем обзоре проведена проверка соответствия вышеупомянутых доказательств с достоверностью теории субтеломеры–теломеры, сформулированной в рамках принципов парадигмы программированного старения. Теоретические аргументы и эмпирические доказательства в поддержку или против каждой из двух парадигм уже были подробно обсуждены в других работах [8, 9, 26]. В любом случае существование механизмов, определяемых системой субтеломера–теломера–теломераза, которая вызывает постепенное снижение фитнеса организма через постепенное старение клеток и клеточное старение, не оправдано без эволюционной мотивации. Это необходимо для парадигмы программированного старения, но не совместимо с противоположной парадигмой.

Таким образом, необходимо высказать дополнительные практические соображения: 1) действие токсичных веществ и нездоровый образ жизни или тип питания («повреждающие факторы») в целом являются известной причиной, или ухудщающим фактором, способствующим возникновению гипертензии, сахарного диабета, ожирения, дислипидемии, сердечнососудистых заболеваний, неврологических заболеваний и других возрастных заболеваний. Эта подверженность воздействию повреждающих факторов вредна для клеток, и она способствует ускорению процесса обновления клеток и приводит к предвосхищению физиологического старения. Однако «повреждающие факторы» являются причиной не только старения, но они также ускоряют и усугубляют старения; 2) «защитные лекарства», такие как статины, ингибиторы ACE и сартаны, по-видимому, противостоят повреждению клеток и замедляют процесс обновления клеток; 3) избегая действия «повреждающих факторов» или использование «защитных лекарств» не приводит к блокированию процесса старения, но эти действия могут только сдерживать эффекты ускорения старения. На самом деле, нет работ, в которых бы описывали блокаду процесса старения в результате действия «защитных лекарств»; 4) индивид, который не подвергается воздействию «повреждающих факторов», не остается в состоянии стабильной приспособленности к условиям окружающей среды и стареет физиологически, как это было показано на примитивных популяциях. В таких популяциях, начиная с определенного возраста, наблюдается постепенное снижение физического состояния, иными словами, происходит старение огранизма. Индивиды из такой популяции в незначительной степени подвергаются воздействию сахарного диабета, гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, и их гибель происходит по причине несчастных случаев и событий, во время которых они имели пониженную приспособляемость, чтобы им противостоять [50]; 5) возможны действия, которые будут направлены на изменения процесса старения, если верно то, что старение действительно генетически предопределено и поддается регулированию, что является тезисом парадигмы программированного старения. Но это требует действий, направленных на модификацию системы субтеломеры–теломеры и/или

осуществление генетических модификаций [30]. Это несколько отличается от действий, которые ускоряют или замедляют физиологический процесс старения, который обсуждали в настоящей работе.

Финансирование. Выполнение данной работы не было поддержено какими-либо грантами от фондов, финансирующих осуществление проектов в сфере общественных, коммерческих или некоммерческих организаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Libertini, G. (1988) An adaptive theory of the increasing mortality with increasing chronological age in populations in the wild, *J. Theor. Biol.*, **132**, 145–162.
2. Finch, C.E. (1990) *Longevity, senescence, and the genome*, The University of Chicago Press, Chicago.
3. Hill, K., and Hurtado, A.M. (1996) *Ache life history*, Aldine De Gruyter, New York.
4. Ricklefs, R.E. (1998) Evolutionary theories of aging: confirmation of a fundamental prediction, with implications for the genetic basis and evolution of life span, *Am. Nat.*, **152**, 24–44.
5. Nussey, D.H., Froy, H., Lemaitre, J.F., Gaillard, J.M., and Austad, S.N. (2013) Senescence in natural populations of animals: widespread evidence and its implications for biogerontology, *Ageing Res. Rev.*, **12**, 214–225.
6. Medvedev, Z.A. (1990) An attempt at a rational classification of theories of ageing, *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, **65**, 375–398.
7. Libertini, G., Rengo, G., and Ferrara, N. (2017) Aging and aging theories, *J. Gerontol. Geriatrics*, **65**, 59–77.
8. Libertini, G. (2008) Empirical evidence for various evolutionary hypotheses on species demonstrating increasing mortality with increasing chronological age in the wild, *Sci. World J.*, **8**, 182–193.
9. Libertini, G. (2015) Non-programmed versus programmed aging paradigm, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 56–68.
10. Kuhn, T.S. (1962) *The Structure of Scientific Revolutions*, The University of Chicago Press, Chicago.
11. Hayflick, L. (2007) Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both, *PLoS Genet.*, **3**, 220, doi: 10.1371/journal.pgen.0030220.
12. Libertini, G. (2015) Phylogeny of aging and related phenoptotic phenomena, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 1529–1546.
13. Travis, J.M. (2004) The evolution of programmed death in a spatially structured population, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **59**, 301–305.
14. Skulachev, V.P., and Longo, V.D. (2005) Aging as a mitochondria-mediated atavistic program: can aging be switched off? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1057**, 145–164.
15. Martins, A.C. (2011) Change and aging senescence as an adaptation, *PLoS One*, **6**, 24328, doi: 10.1371/journal.pone.0024328.
16. Yang, J-N. (2013) Viscous populations evolve altruistic programmed ageing in ability conflict in a changing environment, *Evol. Ecol. Res.*, **15**, 527–543.
17. Mitteldorf, J., and Martins, A.C. (2014) Programmed life span in the context of evolvability, *Am. Nat.*, **184**, 289–302.
18. Skulachev, V.P. (1999) Phenoptosis: programmed death of an organism, *Biochemistry (Moscow)*, **64**, 1418–1426.
19. Libertini, G. (2012) Classification of phenoptotic phenomena, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 707–715.
20. Olshansky, S.J., Hayflick, L., and Carnes, B.A. (2002) Position statement on human aging, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **57**, 292–297.
21. Hayflick, L. (2007) Biological aging is no longer an unsolved problem, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1100**, 1–13.
22. Kirkwood, T.B., and Melov, S. (2011) On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history, *Curr. Biol.*, **21**, 701–707.
23. De Grey, A.D. (2015) Do we have genes that exist to hasten aging? New data, new arguments, but the answer is still no, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 24–33.
24. Gladyshev, V.N. (2016) Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes, *Aging Cell*, **15**, 594–602.
25. Kowald, A., and Kirkwood, T.B. (2016) Can aging be programmed? A critical literature review, *Aging Cell*, **15**, 986–998.
26. Mitteldorf, J. (2013) Telomere biology: cancer firewall or aging clock? *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1054–1060.
27. Fossel, M.B. (2004) *Cells, Aging and Human Disease*, Oxford University Press, New York.
28. Libertini, G. (2009) The role of telomere-telomerase system in age-related fitness decline, a nameable process, in *Telomeres: Function, Shortening and Lengthening* (Mancini, L., ed.), Nova Science Publ. Inc., New York, pp. 77–132.
29. Libertini, G. (2014) The programmed aging paradigm: how we get old, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 1004–1016.
30. Libertini, G., and Ferrara, N. (2016) Aging of perennial cells and organ parts according to the programmed aging paradigm, *Age (Dordr.)*, **38**, 1–13.
31. Libertini, G. (2009) Prospects of a longer life span beyond the beneficial effects of a healthy lifestyle, in *Handbook on longevity: genetics, diet & disease* (Bentely, J.V., and Keller, M., eds), Nova Science Publishers Inc., New York, pp. 35–96.
32. Goldsmith, T.C. (2008) Aging, evolvability, and the individual benefit requirement; medical implications of aging theory controversies, *J. Theor. Biol.*, **252**, 764–768.
33. Olovnikov, A.M. (2015) Chronographic theory of development, aging, and origin of cancer: role of chronomeres and printomeres, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 76–88.
34. Skulachev, M.V., and Skulachev, V.P. (2014) New data on programmed aging – slow phenoptosis, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 977–993.
35. Moyzis, R.K., Buckingham, J.M., Cram, L.S., Dani, M., Deaven, L.L., Jones, M.D., Meyne, J., Ratliff, R.L., and Wu, J.R. (1988) A highly conserved repetitive DNA sequence (TTAGGG)n, present at the telomeres of human chromosomes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 6622–6626.
36. Blackburn, E.H. (1991) Structure and function of telomeres, *Nature*, **350**, 569–573.
37. Olovnikov, A.M. (1971) Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides, *Dokl. Biochem.*, **201**, 394–397.

38. Olovnikov, A.M. (1973) A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzyme synthesis of polynucleotides and biological significance of the problem, *J. Theor. Biol.*, **41**, 181–190.
39. Greider, C.W., and Blackburn, E.H. (1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts, *Cell*, **43**, 405–413.
40. Van Steensel, B., and de Lange, T. (1997) Control of telomere length by the human telomeric protein TRF1, *Nature*, **385**, 740–743.
41. Hayflick, L., and Moorhead, P.S. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains, *Exp. Cell Res.*, **25**, 585–621.
42. Hayflick, L. (1965) The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains, *Exp. Cell Res.*, **37**, 614–636.
43. Gottschling, D.E., Aparicio, O.M., Billington, B.L., and Zakian, V.A. (1990) Position effect at *S. cerevisiae* telomeres: reversible repression of Pol II transcription, *Cell*, **63**, 751–762.
44. Blackburn, E.H. (2000) Telomere states and cell fates, *Nature*, **408**, 53–56.
45. Ben-Porath, I., and Weinberg, R. (2005) The signals and pathways activating cellular senescence, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **37**, 961–976.
46. Klapper, W., Heidorn, K., Kühne, K., Parwaresch, R., and Krupp, G. (1998) Telomerase activity in «immortal» fish, *FEBS Lett.*, **434**, 409–412.
47. Bodnar, A.G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S.E., Chiu, C., Morin, G.B., Harley, C.B., Shay, J.W., Lichtsteiner, S., and Wright, W.E. (1998) Extension of lifespan by introduction of telomerase into normal human cells, *Science*, **279**, 349–352.
48. Van Deursen, J.M. (2014) The role of senescent cells in ageing, *Nature*, **509**, 439–446.
49. Beauséjour, C.M., Krtolica, A., Galimi, F., Narita, M., Lowe, S.W., Yaswen, P., and Campisi, J. (2003) Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways, *EMBO J.*, **22**, 4212–4222.
50. Libertini, G. (2013) Evidence for aging theories from the study of a hunter–gatherer people (ache of paraguay), *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1023–1032.
51. Rando, T.A., and Wyss-Coray, T. (2014) Stem cells as vehicles for youthful regeneration of aged tissues, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **69**, 39–42.
52. Mistriotis, P., and Andreadis, S.T. (2017) Vascular aging: molecular mechanisms and potential treatments for vascular rejuvenation, *Ageing Res. Rev.*, **37**, 94–116.
53. Libertini, G., and Ferrara, N. (2016) Possible interventions to modify aging, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 1413–1428.
54. Hill, J.M., Zalos, G., Halcox, J.P., Schenke, W.H., Waclawiw, M.A., Quyyumi, A.A., and Finkel, T. (2003) Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk, *N. Engl. J. Med.*, **348**, 593–600.
55. Wilson, P.W., Castelli, W.P., and Kannel, W.B. (1987) Coronary risk prediction in adults (the framingham heart study), *Am. J. Cardiol.*, **59**, 91–94.
56. Webster, C., and Blau, H.M. (1990) Accelerated age-related decline in replicative life-span of Duchenne muscular dystrophy myoblasts: implications for cell and gene therapy, *Somat. Cell Mol. Genet.*, **16**, 557–565.
57. Seale, P., Asakura, A., and Rudnicki, M.A. (2001) The potential of muscle stem cells, *Dev. Cell*, **1**, 333–342.
58. Tyner, S.D., Venkatachalam, S., Choi, J., Jones, S., Ghebranious, N., Igelmann, H., Lu, X., Soron, G., Cooper, B., Brayton, C., Park, S.H., Thompson, T., Karsenty, G., Bradley, A., and Donehower, L.A. (2002) p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes, *Nature*, **415**, 45–53.
59. Geiger, H., and Van Zant, G. (2002) The aging of lympho-hematopoietic stem cells, *Nat. Immunol.*, **3**, 329–333.
60. Su, J.B. (2015) Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment, *World J. Cardiol.*, **7**, 719–741.
61. Walter, D.H., Rittig, K., Bahlmann, F.H., Kirchmair, R., Silver, M., Murayama, T., Nishimura, H., Losordo, D.W., Asahara, T., and Isner, J.M. (2002) Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells, *Circulation*, **105**, 3017–3024.
62. Quik, M., Huang, L.Z., Parameswaran, N., Bordia, T., Campos, C., and Perez, X.A. (2009) Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease, *Biochem. Pharmacol.*, **78**, 677–685.
63. Feingold, K.R., and Grunfeld, C. (2016) Cholesterol lowering drugs. In: De Groot, L. J., et al. (eds), Source Endotext, 2016 (www.endotext.org).
64. Cai, R., Yuan, Y., Sun, J., Xia, W., Huang, R., Tian, S., Dong, X., Shen, Y., and Wang, S. (2016) Statins worsen glycemic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis, *Expert Opin. Pharmacother.*, **17**, 1839–1849.
65. Liao, J.K., and Laufs, U. (2005) Pleiotropic effects of statins, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **45**, 89–118.
66. Li, W., Du, D.Y., Liu, Y., Jiang, F., Zhang, P., and Li, Y.T. (2017) Long-term nicotine exposure induces dysfunction of mouse endothelial progenitor cells, *Exp. Ther. Med.*, **13**, 85–90.
67. Forero, D.A., González-Giraldo, Y., López-Quintero, C., Castro-Vega, L.J., Barreto, G.E., and Perry, G. (2016) Meta-analysis of telomere length in Alzheimer's disease, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **71**, 1069–1073.
68. Falah, M., Najafi, M., Houshmand, M., and Farhadi, M. (2016) Expression levels of the BAK1 and BCL2 genes highlight the role of apoptosis in age-related hearing impairment, *Clin. Interv. Aging*, **11**, 1003–1008.
69. Birch, J., Anderson, R.K., Correia-Melo, C., Jurk, D., Hewitt, G., Marques, F.M., Green, N.J., Moisey, E., Birrell, M.A., Belvisi, M.G., Black, F., Taylor, J.J., Fisher, A.J., De Soyza, A., and Passos, J.F. (2015) DNA damage response at telomeres contributes to lung aging and chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **309**, 1124–1137.
70. Jonassaint, N.L., Guo, N., Califano, J.A., Montgomery, E.A., and Armanios, M. (2013) The gastrointestinal manifestations of telomere-mediated disease, *Aging Cell*, **12**, 319–323.
71. Ueha, R., Ueha, S., Kondo, K., Sakamoto, T., Kikuta, S., Kanaya, K., Nishijima, H., Matsushima, K., and Yamasoba, T. (2016) Damage to olfactory progenitor cells is involved in cigarette smoke-induced olfactory dysfunction in mice, *Am. J. Pathol.*, **186**, 579–586.
72. Das, U.N. (2016) Diabetic macular edema, retinopathy and age-related macular degeneration as inflammatory conditions, *Arch. Med. Sci.*, **12**, 1142–1157.
73. Vicente Miranda, H., El-Agnaf, O.M., and Outeiro, T.F. (2016) Glycation in Parkinson's disease and Alzheimer's disease, *Mov. Disord.*, **31**, 782–790.
74. Spielman, L.J., Little, J.P., and Klegeris, A. (2014) Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration, *J. Neuroimmunol.*, **273**, 8–21.
75. Han, C., Linser, P., Park, H.J., Kim, M.J., White, K., Vann, J.M., Ding, D., Prolla, T.A., and Someya, S. (2016) Sirt1 deficiency protects cochlear cells and delays the early onset of age-related hearing loss in C57BL/6 mice, *Neurobiol. Aging*, **43**, 58–71.
76. Yun, J.H., Morrow, J., Owen, C.A., Qiu, W., Glass, K., Lao, T., Jiang, Z., Perrella, M.A., Silverman, E.K., Zhou, X., and Hersh, C.P. (2017) Transcriptomic analysis of lung tissue from cigarette smoke induced emphysema murine

models and human COPD show shared and distinct pathways, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, **57**, 47–58.
77. Sung, I.Y., Park, B.C., Hah, Y.S., Cho, H.Y., Yun, J.W., Park, B.W., Kang, Y.H., Kim, H.C., Hwang, S.C., Rho, G.J., Kim, U.K., Woo, D.K., Oh, S.H., and Byun, J.H. (2015) FOXO1 is involved in the effects of cigarette smoke extract on osteoblastic differentiation of cultured human periosteum-derived cells, *Int. J. Med. Sci.*, **12**, 881–890.
78. Carmeli, E., and Reznick, A.Z. (1994) The physiology and biochemistry of skeletal muscle atrophy as a function of age, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **206**, 103–113.
79. Zeng, H., Vaka, V.R., He, X., Booz, G.W., and Chen, J.X. (2015) High-fat diet induces cardiac remodelling and dysfunction: assessment of the role played by SIRT3 loss, *J. Cell. Mol. Med.*, **19**, 1847–1856.
80. Scheen, A.J. (2005) Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab.*, **31**, 5S27–5S34.
81. Yayama, K., Miyagi, R., Sugiyama, K., Sugaya, T., Fukamizu, A., and Okamoto, H. (2008) Angiotensin II regulates liver regeneration *via* type 1 receptor following partial hepatectomy in mice, *Biol. Pharm. Bull.*, **31**, 1356–1361.

AGE-RELATED DYSFUNCTIONS: EVIDENCE AND RELATIONSHIP WITH SOME RISK FACTORS AND PROTECTIVE DRUGS

Review

G. Libertini[1]*#, G. Corbi[2#], M. Cellurale[3], and N. Ferrara[3]

[1] *Independent researcher, Member of the Italian Society for Evolutionary Biology, Italy; E-mail: giacinto.libertini@yahoo.com*

[2] *Department of Medicine and Health Sciences, University of Molise, and Italian Society of Gerontology and Geriatrics (SIGG), Campobasso, Italy; E-mail: graziamaria.corbi@unimol.it*

[3] *Department of Translational Medical Sciences, Federico II University of Naples, Naples, Italy; E-mail: mikicellurale@alice.it, nicola.ferrara@unina.it*

Received March 16, 2019
Revised August 13, 2019
Accepted August 23, 2019

The theories interpreting senescence as a phenomenon favored by natural selection require the existence of specific, genetically determined and regulated mechanisms that cause a progressive age-related increase in mortality. The mechanisms defined in the subtelomere–telomere theory suggest that the progressive slackening of cell turnover and decline in cellular functions are determined by the subtelomere–telomere–telomerase system, which causes a progressive "atrophic syndrome" in all organs and tissues. If the mechanisms underlying aging-related dysfunctions are analogous and with the same origin, it could be hypothesized that equal interventions could obtain similar effects. This article reviews the consequences of some factors (diabetes, obesity/dyslipidemia, hypertension, smoking, moderate use and abuse of alcohol) and classes of drugs (statins, ACE inhibitors/sartans) in accelerating/anticipating or contrasting the aging process. The evidence is compatible with the programmed aging paradigm and the mechanisms defined as subtelomere–telomere theory but has no obvious discriminating value against the theories of the non-programmed aging paradigm. However, the existence of mechanisms determined by the subtelomere–telomere–telomerase system, which causes a progressive age-related fitness decline through gradual cell senescence and cell senescence, is not justifiable without an evolutionary motivation. Their existence is expected by programmed aging paradigm while is incompatible with the opposite paradigm.

Keywords: aging, telomere, subtelomere, programmed aging paradigm, non-programmed aging paradigm, risk factors, protective drugs