БИОХИМИЯ, 2020, том 85, вып. 6, с. 763 – 773

УДК 577.24

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРОВ ЭНЕРГЕТИКИ КЛЕТКИ ДЛЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ*

Обзор

© 2020 С.С. Соколов, Ф.Ф. Северин**

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, 119991 Москва, Россия; электронная почта: severin@belozersky.msu.ru

Поступила в редакцию 11.04.2020
После доработки 30.04.2020
Принята к публикации 01.05.2020

К настоящему времени опубликовано огромное количество геронтологических исследований. Тем не менее на сегодняшний день наиболее эффективными и достоверными способами продления здорового периода жизни является известное с древних времен ограничение по питанию. Физические нагрузки также являются хорошо известным геропротектором, особенно эффективно действующие на замедление старения скелетных мышц. В данном обзоре мы рассматриваем молекулярные механизмы действия физических нагрузок на мышечную ткань, а также обсуждаем возможность распространения этих способов для замедления старения всего организма. Непосредственно во время упражнения падает уровень ATP и, как и при голодании, активируется AMP-зависимая протеинкиназа, AMPK. Эта киназа стимулирует антиоксидантный потенциал клетки и дыхательную емкость митохондрий. Этому же способствует гормезисный ответ на окислительный стресс, возникающий во время нагрузок. Кроме того, во время упражнения происходит генерация активаторов mTOR. По окончании нагрузки уровень ATP повышается, что позволяет активацию mTOR. Таким образом, хронические упражнения попеременно усиливают как антиоксидантную защиту и биогенез митохондрий мышечной ткани (через AMPK и гормезисный ответ), так и стимулируют ее пролиферацию (через mTOR), что, в свою очередь, препятствует старческой атрофии мышц. Следуя нашей логике, попеременный прием фармакологических стимуляторов (i) AMPK в комбинации с индукторами небольшого окислительного стресса и (ii) mTOR мог бы частично заменить упражнения. В отличие от упражнений, искусственная активация AMPK происходит без падения уровня ATP. Возможно, применение разобщителей дыхания и окислительного фосфорилирования в фазе стимуляции AMPK может предотвратить негативные последствия, связанные с гипер-энергизацией клеток. Считается, что снижение как антиоксидантного, так и пролиферативного потенциала клеток является причинами старения многих тканей, не только мышечной. С нашей точки зрения, приведенная выше логика может быть применима к большинству тканей человеческого организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение, ограничение питания, разобщители, геропротекторы, физическая нагрузка, mTOR, AMPK.

DOI: 10.31857/S0320972520060020

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия произошел существенный интеллектуальный прорыв в области клеточной биологии. Сейчас, вероятно, основные молекулярные механизмы деления, дифференцировки, защиты от стресса, старения и запрограммированной смерти клетки уже известны. В то же время прогресс в понимании биологии клетки не привел к существенному прогрессу в области геронтологии. Следовательно, можно ожидать, что очередной прорыв в понимании механизмов старения произойдет на следующем за клеточным уровнем сложности, на уровне органов и тканей.

Для экспериментальных позвоночных животных, крыс и мышей, популярные в плане увеличения продолжительности жизни фармакологические препараты, как правило, увеличивают продолжительности жизни лишь на 10–30%. К таким препаратам относятся рапамицин, сали-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; AMPK – AMP-зависимая протеинкиназа; AICAR – 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибофуранозид (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide); IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1 (insulinlike growth factor 1); GH – гормон роста, соматотропин (growth hormone); MGF – фактор роста мышц (Muscle Growth Factor); mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin).

* Первоначально английский вариант рукописи опубликован на сайте «Biochemistry» (Moscow) http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya, в рубрике «Papers in Press», BM20-093, 22.05.2020.

** Адресат для корреспонденции.

цилат, ресвератрол, метформин, спермидин, 2-дезоксиглюкоза, сенолитики и некоторые другие [1]. Примерно такой же эффект дает давно известное ограничение по питанию [2–6].

Физические нагрузки также являются хорошо известным геропротектором. Так, возможность бега в колесе удлиняет жизнь экспериментальных крыс примерно на 10% [7]. В отличие от ограничения по питанию, в большинстве экспериментальных систем физические упражнения увеличивают не столько продолжительность жизни, сколько ее здоровую часть (healthspan) [2]. Этот эффект во многом обусловлен влиянием физических нагрузок на сохранность мышечной массы у пожилых людей [8]. Действительно, во многих работах было показано, что физические нагрузки практически предотвращают возраст-зависимую дегенерацию скелетных мышц [9]. В частности, в работе Hernández-Álvarez et al. [10] было показано, что к 20-ти месяцам сила хватки у контрольных крыс снижалась ~2×. Однако, как следует из рис. 3 этой статьи, у 20-ти месячных крыс, подвергавшихся физическим нагрузкам, сила хватки снижалась всего лишь на 10%. Аналогичные данные были получены на крысах в возрасте 26 мес. [11]. Авторы этой работы также обнаружили, что максимальная скорость бега и время бега до изнеможения у 26-месячных контрольных крыс примерно вдвое ниже, чем у 8-месячных. Как оказалось, физические нагрузки полностью отменяли это снижение [11].

Таким образом, можно утверждать, что эффект ограничения питания влияет на продолжительность жизни (~30%) значительно ниже, чем эффект физических нагрузок на возраст-зависимую дегенерацию скелетных мышц (в несколько раз). Важно отметить, что молекулярные механизмы положительного воздействия физических нагрузок на скелетные мышцы хорошо изучены. Это базовые механизмы активации антиоксидантных систем, улучшения общей физиологии и защиты ткани от атрофии (рассмотрены в следующем разделе). Фармакологическая активация этих механизмов, очевидно, может быть полезна для замедления старения большинства других тканей. Действительно, было показано, что некоторые так называемые вещества-миметики физических нагрузок (exercise mimetics, например, ресвератрол, метформин) продлевали жизнь ряду модельных организмов [12, 13]. Поскольку физические нагрузки активируют не один, а несколько внутриклеточных сигнальных каскадов, ни одно из известных на сегодняшний день веществ-миметиков, использованное индивидуально, не способно полностью воспроизвести эффект физических нагрузок на скелетную мышцу. Более того, основные активируемые физическими нагрузками сигнальные каскады, AMPK-зависимый и mTOR-зависимый (mTOR, мишень рапамицина у млекопитающих, mammalian target of rapemycin), взаимно ингибируют друг друга. Поэтому необходима попеременная стимуляция. Интересно, что с точки зрения снижения уровня глюкозы и холестерина в крови перемежающееся голодание является не менее эффективным, чем обычное ограничение по калориям [14, 15].

Вещества-активаторы AMPK и mTOR существуют, некоторые из них признаны спортивными допингами. Причина отрицательных последствий применения стимуляторов mTOR очевидна. Являясь антагонистом AMPK, гипер-активированный mTOR переключает метаболизм клеток с дыхания на гликолиз, провоцирует воспалительные процессы. Стимуляторы AMPK, по-видимому, менее опасны. Большинство из них являются антидиабетическими препаратами. Несмотря на позитивный эффект на мышечную ткань, при продолжительном применении наиболее популярного из таких препаратов, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибофуранозида (AICAR), наблюдалась атрофия мышц [16]. Одна из причин побочных эффектов, вероятно, в том, что активация AMPK в условиях высокого уровня питательных веществ приводит к аномальному повышению уровня ATP в клетке. Это может вызвать гиперполяризацию митохондрий, что является причиной генерации активных форм кислорода (АФК) в дыхательной цепи. Аномальное повышение уровня ATP и, как следствие, истощение ADP может иметь и другие негативные последствия. Ранее мы предположили, что дозированное снижение уровня ATP и мембранного потенциала митохондрий можно достичь с помощью веществ – разобщителей митохондриального дыхания и синтеза ATP [17].

В данном обзоре мы попытались предложить комбинации фармакологических препаратов и биодобавок, способные в максимальной степени имитировать эффект физических нагрузок на скелетную мышцу, и таким образом распространить его на большинство тканей организма. Рассмотрим молекулярные механизмы воздействия физических нагрузок на мышечную ткань.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕРОПРОТЕКТОРНОГО ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ

Один из основных путей возраст-зависимой дегенерации скелетных мышц – это саркопе-

ния, процесс, инициируемый разрушением нейромышечных контактов (NMJ, neuro-muscular junctions). Считается, что такая денервация мышечных волокон происходит из-за проблем с гомеостазом Ca^{2+}, основного молекулы-сигнала на сокращение миофибриллы. По-видимому, основная причина нарушения круговорота Ca^{2+} в мышечной клетке – вызванная окислительным стрессом утечка из саркоплазматического ретикулума [18]. Кроме того, с возрастом снижается пролиферация скелетных мышц (см. выше). В этом разделе мы аргументируем, что хронические физические нагрузки повышают как антиоксидантный, так и пролиферативный потенциал скелетной мышцы.

Гормезис вследствие небольшого окислительного стресса. Физические нагрузки вызывают в скелетных мышцах небольшой окислительный стресс. Основные источники этого стресса – продукция перекиси водорода NADPH оксидазой Nox2 [19], а также генерация митохондриальных АФК [20]. Известно, что этот окислительный стресс индуцирует компенсаторный, гормезисный эффект путем активации редокс-регулируемых факторов транскрипции, таких как PPARγ, Nrf2, HIF-1, NF-kB [21–23]. Активация факторов транскрипции приводит к непосредственному увеличению сопротивляемости клетки окислительному стрессу путем стимуляции экспрессии антиоксидантных ферментов. Кроме того, есть и косвенные антиоксидантные эффекты от такой активации транскрипции, такие как ускорение биогенеза митохондрий и изменение кальциевого гомеостаза в мышечной клетке [23].

Активация AMPK. Непосредственно во время физических нагрузок в мышечных клетках активируется гидролиз ATP, возрастает концентрация ADP, в результате реакции $2ADP \rightleftarrows ATP + AMP$, активируется AMP-зависимая протеинкиназа, AMPK [24–27]. Кроме того, увеличивается соотношение $NAD^+/NADH$, что приводит к активации деацетилазы Sirt1. Этот фермент дополнительно активирует AMPK, а также повышает устойчивость клеток к окислительному стрессу [17, 28]. Как следствие, повышаются антиоксидантный потенциал клетки и активируется биогенез митохондрий.

Интересно, что AMPK также активируется при дегенерации скелетной мышцы при длительном отсутствии физической нагрузки. В нескольких работах было показано, что отсутствие мышечных сокращений приводит к атрофии мышцы. Эта атрофия, по-видимому, происходит из-за дисфункции митохондрий, которая приводит к активации AMPK [29]. Этот факт вполне согласуется с наблюдениями о том, что активация AMPK может привести к клеточной смерти [30–32]. В частности, недавно было показано взаимное ингибирование AMPK и HSF1, ключевого фактора транскрипции, стимулирующего выживание и пролиферацию клеток в стрессовых условиях [33]. Можно предположить, что физиологическая роль опосредованной AMPK атрофии неиспользуемых мышц заключается в том, чтобы в условиях дефицита энергии избавиться от «лишних» клеток.

Активация mTOR. Хорошо известно, что во время физической нагрузки происходит генерация активаторов mTOR, сигнального комплекса – антагониста AMPK. Физическая нагрузка стимулирует mTOR работающей мышцы как минимум тремя способами. Во-первых, растяжение Z-диска запускает внутриклеточный каскад активации. Во-вторых, активно работающая мышца секретирует MGF (фактор роста мышц, Muscle Growth Factor), эндокринный активатор mTOR. MGF – это сплайс-вариант хорошо известного инсулин-подобного фактора роста IGF1. Подобно соматотропину (гормон роста, GH), IGF1 – один из ключевых анаболических гормонов, стимулирующих пролиферацию. В-третьих, в ответ на интенсивную работу мышц гипоталамус секретирует GH, также являющийся центральным эндокринным активатором mTOR, в том числе и в мышечной ткани [34].

Важно отметить, что физическая нагрузка одновременно является и активатором, и ингибитором роста скелетной мышцы. Как сказано выше, нагрузка приводит к увеличению соотношения ADP/ATP и, как следствие, активации AMPK. Будучи антагонистом mTOR, во время физической нагрузки AMPK ингибирует mTOR, и этот ингибирующий эффект перевешивает активирующее действие. Когда мышца переходит в состояние покоя, уровень ATP повышается, что делает возможным активацию mTOR [35].

Секреция миокинов. Кроме упомянутого выше MGF, под действием физической нагрузки мышцы секретируют еще ряд сигнальных молекул, называемых миокинами. К ним относится ряд интерлейкинов, ирисин, метеорин, FGF-21 (Fibroblast Growth Factor) и GDF-15 (Growth and Differentiation Factor). Считается, что миокины способствуют мобилизации энергетических ресурсов организма и подавляют воспалительные процессы в условиях повышенных энергозатрат вследствие интенсивной работы мышц. Рецепторы миокинов есть во многих тканях, миокины позитивно влияют на физиологию организма, их эффект похож на таковой от ограничения по калориям [36–38]. В рамках данного раздела важно упомянуть, что как минимум один из миокинов, GDF-15, непосредственно воздействует и на са-

му мышечную ткань. Как и в случае активации AMPK, эффект GDF-15 на мышцы является двойственным: этот миокин улучшает стресс-устойчивость мышечной ткани [39, 40], но может также вызывать ее атрофию [38, 41, 42].

ИМИТАЦИЯ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК: РЕЖИМ ПИТАНИЯ И ФАРМПРЕПАРАТЫ

Можно ли имитировать эффект физических упражнений путем фармакологической активации упомянутых выше сигнальных путей? Этот вопрос особенно важен потому, что стимуляция физической нагрузкой невозможна для большинства не мышечных тканей. Действительно, следуя нашей логике, попеременный прием стимуляторов AMPK и mTOR теоретически может подействовать на большинство тканей так же, как физические нагрузки действуют на скелетные мышцы. Здесь интересно отметить, что в последнее время выходит все больше работ по перемежающемуся голоданию. В частности было показано, что мыши, в течение года получавшие свободный доступ к корму только дважды в сутки (1 час утром и 1 час вечером), существенно улучшали свои физиологические показатели, в частности снижались уровни глюкозы и триглицеридов в плазме крови, увеличивалась чувствительность к инсулину. Важно отметить, что, в отличие от обычного ограничения по калориям, при перемежающемся голодании не уменьшалась мышечная масса [14]. Аналогичные результаты были получены и на человеке. В течение 4-х дней опытная группа людей, имеющих лишний вес, принимала пищу только с 8-ми ч утра до 2-х ч дня. Даже за такой короткий период было достигнуто существенное улучшение метаболизма глюкозы и жиров [15].

В то же время кажется маловероятным, что такое прерывистое голодание является существенно более эффективным способом замедления старения, чем обычное ограничение по калориям. Иначе на протяжении многих тысяч лет истории человечества такой режим голодания был бы, скорее всего, обнаружен эмпирически и многократно использован. Рассмотрим возможности более эффективной стимуляции как mTOR, так и AMPK.

Стимуляция mTOR. К настоящему времени известно большое количество веществ-активаторов mTOR, из-за побочных последствий их применения многие из них признаны спортивными допингами. Одна из причин отрицательных последствий применения стимуляторов mTOR (анаболики: гормон роста, тестостерон, оксиметалон) очевидна. Являясь антагонистом Sirt1/AMPK, гипер-активированный mTOR переключает метаболизм клеток с дыхания на гликолиз, провоцирует воспалительные процессы. Фармакологический ингибитор mTOR, рапамицин, продлевает жизнь экспериментальных животных, его эффект сравним с таковым от ограничения по питанию [2–4]. По этой причине в качестве геропротекторных в основном рассматриваются воздействия не повышающие, но снижающие уровень GH [43]. Тем не менее периодически возникают попытки использовать GH и его агонисты в качестве геропротекторных средств. Действительно, в старческом возрасте сильно снижается концентрация GH в крови. В литературе описано несколько попыток лечения пожилых людей с помощью IGF1 или GH. В частности, отмечалось положительное влияние на мышечную массу и общее самочувствие пациентов [43–45].

Все эти факты вполне согласуются с основной гипотезой данного обзора о пользе попеременной стимуляции mTOR и AMPK. Каков оптимальный способ стимуляции mTOR? С одной стороны, неограниченное обильное питание не является максимально эффективным способом активации mTOR. Очевидно, что комбинация соответствующей диеты с физическими нагрузками и/или веществами-анаболиками является значительно более эффективным способом увеличения мышечной массы, чем диета сама по себе. С другой стороны, интуитивно кажется понятным, что использование веществ анаболиков – спортивных допингов – вряд ли совместимо с концепцией замедления старения. Промежуточным между этими двумя подходами является стимуляция mTOR с помощью биодобавок. Хорошо известно, что mTOR является сенсором концентрации аминокислот в клетке, поэтому обычные аминокислоты являются активаторами mTOR. Аминокислоты с разветвленной боковой цепью являются наиболее эффективными с точки зрения активации mTOR [46]. Так, в целях борьбы с саркопенией и для увеличения мышечной массы спортсменов были использованы добавки лейцина. Как выяснилось, в этом отношении более эффективным является метаболит лейцина гидрокси-метил бутират (HMB), а также L-цитруллин [47–49]. Насколько нам известно, эти вещества никогда не использовались в опытах по замедлению старения млекопитающих. Согласно логике данного обзора, они могут быть использованы для этой цели в комбинации с другими миметиками физических нагрузок.

Стимуляция AMPK. Стимуляторы AMPK, по-видимому, менее опасны, чем анаболики-активаторы mTOR. Некоторые из них (метформин

и ресвератрол) являются антидиабетическими препаратами. Даже AICAR, будучи признан спортивным допингом, используется для лечения диабета. При краткосрочном применении они, аналогично физическим нагрузкам, улучшают общую физиологию мышц и, в частности, функциональность митохондрий. В то же время при длительном применении AICAR наблюдалось снижение мышечной массы вследствие хронической активации катаболических процессов [16]. Согласно приведенным выше аргументам, это негативное последствие может быть скомпенсировано периодической активацией mTOR. Есть ли другие препятствия для долговременного применения активаторов AMPK?

Ранее мы высказали предположение, что фармакологическая стимуляция AMPK может вызвать гипер-энергизацию клеток [17]. Действительно, активация AMPK в условиях высокого уровня питательных веществ может привести к аномальному повышению уровня ATP в клетке. Это может, в свою очередь, привести к гиперполяризации митохондрий, что является причиной генерации АФК в дыхательной цепи митохондрий [17]. Недавно мы показали, что распад ATP в непосредственной близости от митохондрий за счет активности гексокиназы достаточен для предотвращения окислительных повреждений митохондриальными АФК. Мы также показали, что у нескольких видов млекопитающих активность митохондриальной гексокиназы положительно коррелирует с продолжительностью жизни [50].

Аномальное повышение уровня ATP и, как следствие, истощение ADP может иметь и другие негативные (непредсказуемые) последствия, в частности связанные с гликолизом. Поскольку обратимая реакция, катализируемая пируваткиназой, сопряжена с синтезом ATP из ADP, гипер-энергизация клетки будет приводить к накоплению промежуточных продуктов гликолиза. Эти продукты (триозофосфаты, фруктозо-1,6-бисфосфат) являются регуляторными молекулами. В частности, они инициируют эффект Crabtree: подавление энергетической функции митохондрий и стимуляция гликолиза [51].

Еще одна потенциальная проблема, которая может возникнуть при гипер-энергизации клетки – это снижение соотношения NAD^+/NADH. Действительно, вызванная стимуляцией AMPK активация гликолиза должна увеличить скорость синтеза NADH, а высокий трансмембранный потенциал митохондрий – снизить скорость его окисления до NAD^+ [17]. NAD^+ – лимитирующий по скорости субстрат деацетилаз. Во многих работах было показано, что эти ферменты, самым известным из которых является деацетилаза гистонов Sirt1, участвуют в регуляции продолжительности жизни [52, 53]. Возможно, по этой причине отсутствуют работы, в которых непосредственные фармакологические активаторы AMPK (AICAR, GW501516, MK-8722) продлевали бы жизнь модельным организмам.

Следуя этой логике, можно предположить, что оптимальным с точки зрения замедления старения способом активации AMPK является увеличение соотношения ADP/ATP в клетках. Именно так происходит в скелетных мышцах под влиянием физических нагрузок. Возможно ли достичь мягкого, дозированного снижения уровня ATP во всех тканях организма? Проблема заключается в том, что уровень глюкозы, основного «топлива» организма, в крови регулируется очень строго. Действительно, при стандартных режимах ограничения по питанию, используемых для продления жизни, концентрация глюкозы в плазме крови экспериментальных мышей и крыс снижается всего на 10–30% по сравнению с таковой у животных, имевших неограниченный доступ к корму [54, 55]. Такое снижение, очевидно, достаточно для активации гормонального ответа специальными тканями-сенсорами, которые гуморальным образом активируют Sirt1/AMPK в остальных тканях [17]. В то же время потребление энергии клеткой в состоянии покоя и в активном состоянии может отличаться в несколько раз. Так, активация макрофагов приводит к ~4× увеличению потребления глюкозы [56]. Также очевидно, что стандартное ограничение по калориям не способно снизить уровень питательных веществ у многих типов клеток, имеющих непосредственный контакт с плазмой крови. Рассмотрим, например, эндотелий капилляров кровеносных сосудов. Практически вся глюкоза, поступающая в организм, диффундирует через транспортер GLUT1 плазматической мембраны монослоя эндотелия [57]. Таким образом, доступ к глюкозе у этого типа клеток неизмеримо выше, чем у периферических тканей.

Таким образом, как в случае стимуляции с помощью прямых фармакологических активаторов, так и в случае ограничения по питанию активация AMPK в большинстве тканей происходит не за счет повышения соотношения ADP/ATP в клетках. Маловероятно, что, искусственно снизив в несколько раз концентрацию глюкозы в крови человека, можно достичь увеличения продолжительности жизни. Альтернативный путь – это фармакологическая активация AMPK в комбинации с веществами, снижающими негативные эффекты гипер-энергизации клетки.

Ранее мы представили обзор литературы о том, как дозированное снижение ATP и мембранного потенциала митохондрий с помощью веществ-разобщителей можно использовать с целью замедления старения [17]. Дозированное снижение мембранного потенциала может иметь и другие позитивные последствия для физиологии клетки, например усиление контроля качества митохондрий [58]. Из логики нашего обзора следует, что стимуляция AMPK с помощью разобщителей может быть даже более эффективна, чем обычное ограничение по питанию, поскольку разобщители могут снизить мембранный потенциал и уровень ATP во всех тканях. В литературе описана попытка замедления старения мышей с помощью наиболее исследованного разобщителя, DNP (2,4-динитрофенол). Подобно классическому ограничению по питанию, добавка DNP в питьевую воду мышей приводила к ~30% снижению концентрации глюкозы в крови и небольшому (<10%) увеличению продолжительности жизни животных [59]. Возможно, относительно слабая эффективность DNP как геропротектора объясняется недостаточной степенью разобщения. Действительно, авторы статьи использовали концентрацию вещества, соответствующую потреблению менее 1 мкмоль/кг веса животного. В то же время действующая концентрация DNP в клеточной культуре составляла 100 мкмоль/литр [60], а в кратковременном опыте на мышах – 5,5 ммоль/кг веса мыши [61]. Тем не менее даже небольшие дозы DNP защищают нейроны в случае мышиной модели болезни Паркинсона [62, 63]. Резюмируя эту часть, можно предположить, что либо DNP, либо другие разобщители [17] потенциально могут быть использованы в комбинации с фармакологическими активаторами для стимуляции AMPK.

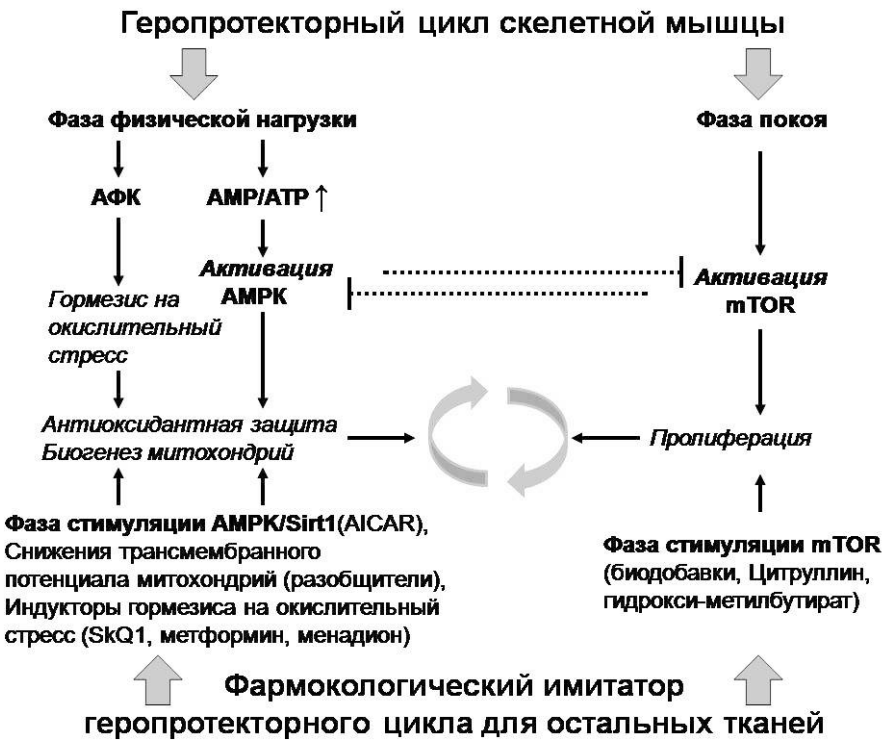
Имитация действия миокинов и гормезиса вследствие окислительного стресса. Как уже обсуждалось, основные мышечные эндорфины, действующие на саму мышцу, – это MGF и GDF-15. MGF – активатор mTOR, его действие, теоретически, можно имитировать биологически активными добавками к пище (см. выше). Возможно, наиболее простой и безопасный путь активации секреции GDF-15 в организме – это употребление метформина. Недавно было показано, что эффекты метформина, как миметика ограничения по питанию, во многом обусловлены вызванной им секрецией GDF-15 [64]. В то же время хорошо известно, что GDF-15 секретируется многими органами в ответ на окислительный стресс [65]. Является ли метформин индуктором гормезисного окислительного стресса? Известно, что метформин ингибирует комплекс I дыхательной цепи митохондрий [66]. Также известно, что ингибирование этого комплекса зачастую активирует генерацию супероксида в дыхательной цепи [67-69].

Конечно, использование метформина – не единственно возможный способ вызвать мягкий окислительный стресс. Например, в этом качестве широко используется витамин K3, менадион, и его производные. В частности, было показано, что за счет гормезисного эффекта менадион увеличивает продолжительность жизни червям *Caenorhabditis elegans* [70] и пекарским дрожжам [71]. Насколько нам известно, на высших организмах менадион не применяли в качестве геропротектора. В то же время менадион и его аналоги, благодаря своему прооксидантному действию, применяются как антираковые средства [72].

Необходимо отметить, что использование антиоксидантов с целью замедления старения плохо сочетается с концепцией о пользе гормезиса от окислительного стресса. Действительно, в литературе практически отсутствует описание успешных примеров продления жизни млекопитающих с помощью антиоксидантов. Более того, не исключено, что использование стандартных низкомолекулярных антиоксидантов может повысить риск онкологических заболеваний [73, 74].

Исключение, по-видимому, составляет митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1. Было несколько удачных попыток как продления жизни мышам, так и излечения ряда старческих заболеваний с его помощью [73, 75–77]. Возможно, причина исключительности заключается в том, что SkQ1 снижает уровень АФК локально, в митохондриях, но не в цитоплазме. Известно, что именно цитоплазматическая перекись водорода реагирует с различными факторами транскрипции и таким образом вызывает гормезисный ответ [78, 79]. Кроме того, недавно было показано, что пластохинон, антиоксидантная часть молекулы SkQ1, может реагировать с супероксидом, и в результате этой реакции супероксид превращается в перекись водорода: $PQH_2 + O_2^{\cdot-} = PQ^{\cdot-} + H_2O_2$ [80, 81]. Согласно авторам, константа равновесия этой реакции превышает 10^9 [81]. Из этих данных следует, что, являясь антиоксидантом (защита от супероксида), SkQ1 в то же время может активировать каскад защиты клетки от АФК (генерация перекиси водорода, легко диффундирующей через мембраны). Предположительно, комбинация про-оксидант + SkQ1 может инициировать гормезисный ответ на окислительный стресс.

Резюмируя, мы предполагаем, что попеременная фармакологическая стимуляция mTOR



Механизмы геропротекторного влияния периодических физических нагрузок на мышечную ткань и предполагаемого эффекта фармакологических миметиков физических нагрузок на немышечные ткани

и AMPK может быть эффективна для продления функциональности мышечной ткани, а также что применение разобщителей на стадии стимуляции AMPK может предотвратить негативные последствия, связанные с гипер-энергизацией клеток. Одновременно со стимуляцией AMPK мы предлагаем имитировать гормезисный эффект окислительного стресса. На рисунке суммированы упомянутые в данном обзоре эффекты физических нагрузок на скелетные мышцы и предложенные способы их имитации в немышечных тканях. Еще раз отметим, что активация mTOR, с одной стороны, и остальные эффекты, указанные на рисунке, с другой, – являются противоположно направленными и ингибируют друг друга. Следовательно, подобно перемежающемуся голоданию, для достижения желаемого эффекта предполагается чередование двух типов воздействий. Временные периоды чередования, очевидно, будут зависеть от фармакокинетики конкретных препаратов.

Считается, что снижение как антиоксидантного, так и пролиферативного потенциала клеток является причинами старения многих тканей, не только мышечной [82]. С нашей точки зрения, приведенная выше стратегия геропротекции может быть применима к большинству типов клеток человеческого организма. Очевидно, невозможно предсказать, как предлагаемый комплекс воздействий повлияет на каждую из тканей. В то же время не менее очевидно, что возраст-зависимая дегенерация различных тканей по-разному отражается на старении организма. Потеря функциональности каких тканей ограничивает продолжительность жизни человека? Статистические данные указывают на четыре основных причин смерти у людей: рак, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких [83, 84]. Следовательно, можно предположить, что продолжительность жизни человека лимитируется иммунной системой, тканями-сенсорами глюкозы, а также тканями эндотелия кровеносных сосудов и легких. С нашей точки зрения предлагаемый комплекс воздействий как минимум не является разрушительным для каждой из этих тканей.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-14-50642).

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 изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Qian, M., and Liu, B. (2018) Pharmaceutical intervention of aging, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1086**, 235-254, doi: 10.1007/978-981-13-1117-8_15.
2. Mercken, E. M., Carboneau, B. A., Krzysik-Walker, S. M., and de Cabo, R. (2012) Of mice and men: the benefits of caloric restriction, exercise, and mimetics, *Ageing Res. Rev.*, **11**, 390-398, doi: 10.1016/j.arr.2011.11.005.
3. Palliyaguru, D. L., Moats, J. M., Di Germanio, C., Bernier, M., and de Cabo, R. (2019) Frailty index as a biomarker of lifespan and healthspan: focus on pharmacological interventions, *Mech. Ageing Dev.*, **180**, 42-38, doi: 10.1016/j.mad.2019.03.005.
4. Martel, J., Ojcius, D. M., Ko, Y.-F., Chang, C.-J., and Young, J. D. (2019) Antiaging effects of bioactive molecules isolated from plants and fungi, *Med. Res. Rev.*, **39**, 1515-1552, doi: 10.1002/med.21559.
5. Fontana, L., Partridge, L., and Longo, V. D. (2010) Extending healthy life span – from yeast to humans, *Science*, **328**, 321-326, doi: 10.1126/science.1172539.
6. Mulvey, L., Sinclair, A., and Selman, C. (2014) Lifespan modulation in mice and the confounding effects of genetic background, *J. Genet. Genomics*, **41**, 497-503, doi: 10.1016/j.jgg.2014.06.002.
7. Holloszy, J. O. (1998) Longevity of exercising male rats: effect of an antioxidant supplemented diet, *Mech. Ageing Dev.*, **100**, 211-219, doi: 10.1016/s0047-6374(97)00140-1.
8. Prado, C. M., Purcell, S. A., Alish, C., Pereira, S. L., Deutz, N. E., Heyland, D. K., Goodpaster, B. H., Tappenden, K. A., and Heymsfield, S. B. (2018) Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review, *Annal. Med.*, **50**, 675-693, doi: 10.1080/07853890.2018.1511918.
9. Distefano, G., and Goodpaster, B. H. (2018) Effects of exercise and aging on skeletal muscle, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **8**, doi: 10.1101/cshperspect.a029785.
10. Hernández-Álvarez, D., Mena-Montes, B., Toledo-Pérez, R., Pedraza-Vázquez, G., López-Cervantes, S. P., Morales-Salazar, A., Hernández-Cruz, E., Lazzarini-Lechuga, R., Vázquez-Cárdenas, R. R., Vilchis-DeLaRosa, S., Posadas-Rodríguez, P., Santín-Márquez, R., Rosas-Carrasco, O., Ibañez-Contreras, A., Alarcón-Aguilar, A., López-Díazguerrero, N. E., Luna-López, A., and Königsberg, M. (2019) Long-term moderate exercise combined with metformin treatment induces an hormetic response that prevents strength and muscle mass loss in old female wistar rats, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2019**, 3428543, doi: 10.1155/2019/3428543.
11. Li, F.-H., Sun, L., Zhu, M., Li, T., Gao, H.-E., Wu, D.-S., Zhu, L., Duan, R., and Liu, T. C. (2018) Beneficial alterations in body composition, physical performance, oxidative stress, inflammatory markers, and adipocytokines induced by long-term high-intensity interval training in an aged rat model, *Exp. Gerontol.*, **113**, 150-162, doi: 10.1016/j.exger.2018.10.006.
12. Klimova, B., Novotny, M., and Kuca, K. (2018) Anti-aging drugs – prospect of longer life? *Curr. Med. Chem.*, **25**, 1946-1953, doi: 10.2174/0929867325666171129215251.
13. Carmona, J. J., and Michan, S. (2016) Biology of healthy aging and longevity, *Rev. Invest. Clin.*, **68**, 7-16.
14. Martinez-Lopez, N., Tarabra, E., Toledo, M., Garcia-Macia, M., Sahu, S., Coletto, L., Batista-Gonzalez, A., Barzilai, N., Pessin, J. E., Schwartz, G. J., Kersten, S., and Singh, R. (2017) System-wide benefits of intermeal fasting by autophagy, *Cell Metab.*, **26**, 856-871, doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.020.
15. Jamshed, H., Beyl, R. A., Della Manna, D. L., Yang, E. S., Ravussin, E., and Peterson, C. M. (2019) Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans, *Nutrients*, **11**, doi: 10.3390/nu11061234.
16. Hawley, J. A., and Holloszy, J. O. (2009) Exercise: it's the real thing! *Nutr. Rev.*, **67**, 172-178, doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00185.x.
17. Knorre, D. A., and Severin, F. F. (2016) Uncouplers of oxidation and phosphorylation as antiaging compounds, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 1438-1444, doi: 10.1134/S0006297916120051.
18. Espinosa, A., Henríquez-Olguín, C., and Jaimovich, E. (2016) Reactive oxygen species and calcium signals in skeletal muscle: a crosstalk involved in both normal signaling and disease, *Cell Calcium*, **60**, 172-179, doi: 10.1016/j.ceca.2016.02.010.
19. Ferreira, L. F., and Laitano, O. (2016) Regulation of NADPH oxidases in skeletal muscle, *Free Radic. Biol. Med.*, **98**, 18-28, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.011.
20. Ji, L. L., Kang, C., and Zhang, Y. (2016) Exercise-induced hormesis and skeletal muscle health, *Free Radic. Biol. Med.*, **98**, 113-22, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.025.
21. Musci, R. V., Hamilton, K. L., and Linden, M. A. (2019) Exercise-induced mitohormesis for the maintenance of skeletal muscle and healthspan extension, *Sports (Basel)*, **7**, doi: 10.3390/sports7070170.
22. Webb, R., Hughes, M. G., Thomas, A. W., and Morris, K. (2017) The ability of exercise-associated oxidative stress to trigger redox-sensitive signalling responses, *Antioxidants (Basel)*, **6**, doi: 10.3390/antiox6030063.
23. Merry, T. L., and Ristow, M. (2016) Mitohormesis in exercise training, *Free Radic. Biol. Med.*, **98**, 123-130, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.032.
24. Ferrer, A., Caelles, C., Massot, N., and Hegardt, F. G. (1985) Activation of rat liver cytosolic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase kinase by adenosine 5′-monophosphate, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **132**, 497-504, doi: 10.1016/0006-291x(85)91161-1.
25. Carling, D., Clarke, P. R., Zammit, V. A., and Hardie, D. G. (1989) Purification and characterization of the AMP-activated protein kinase. Copurification of acetyl-CoA carboxylase kinase and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase kinase activities, *Eur. J. Biochem.*, **186**, 129-136, doi: 10.1111/j.1432-1033.1989.tb15186.x.
26. Hardie, D. G., and Carling, D. (1997) The AMP-activated protein kinase – fuel gauge of the mammalian cell? *Eur. J. Biochem.*, **246**, 259-273, doi: 10.1111/j.1432-1033.1997.00259.x.
27. Hardie, D. G. (2011) Energy sensing by the AMP-activated protein kinase and its effects on muscle metabolism, *Proc. Nutr. Soc.*, **70**, 92-99, doi: 10.1017/S0029665110003915.
28. Guerrieri, D., Moon, H. Y., and van Praag, H. (2017) Exercise in a pill: the latest on exercise-mimetics, *Brain Plast.*, **2**, 153-169, doi: 10.3233/BPL-160043.

29. Vilchinskaya, N. A., Krivoi, I. I., and Shenkman, B. S. (2018) AMP-activated protein kinase as a key trigger for the disuse-induced skeletal muscle remodeling, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, doi: 10.3390/ijms19113558.
30. Bodur, C., Karakas, B., Timucin, A. C., Tezil, T., and Basaga, H. (2016) AMP-activated protein kinase couples 3-bromopyruvate-induced energy depletion to apoptosis via activation of FoxO3a and upregulation of proapoptotic Bcl-2 proteins, *Mol. Carcinogen.*, **55**, 1584-1597, doi: 10.1002/mc.22411.
31. Shin, S., Buel, G. R., Wolgamott, L., Plas, D. R., Asara, J. M., Blenis, J., and Yoon, S.O. (2015) ERK2 mediates metabolic stress response to regulate cell fate, *Mol. Cell*, **59**, 382-398, doi: 10.1016/j.molcel.2015.06.020.
32. Green, D. R., Galluzzi, L., and Kroemer, G. (2014) Cell biology. Metabolic control of cell death, *Science*, **345**, 1250256, doi: 10.1126/science.1250256.
33. Su, K.-H., Dai, S., Tang, Z., Xu, M., and Dai, C. (2019) Heat shock factor 1 is a direct antagonist of AMP-activated protein kinase, *Mol. Cell*, **76**, 546-561, doi: 10.1016/j.molcel.2019.08.021.
34. Sharples, A. P., Hughes, D. C., Deane, C. S., Saini, A., Selman, C., and Stewart, C. E. (2015) Longevity and skeletal muscle mass: the role of IGF signalling, the sirtuins, dietary restriction and protein intake, *Aging Cell*, **14**, 511-523, doi: 10.1111/acel.12342.
35. Thomson, D. M. (2018) The role of AMPK in the regulation of skeletal muscle size, hypertrophy, and regeneration, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, doi: 10.3390/ijms19103125.
36. Ost, M., Coleman, V., Kasch, J., and Klaus, S. (2016) Regulation of myokine expression: role of exercise and cellular stress, *Free Radic. Biol. Med.*, **98**, 78-89, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.018.
37. Eckel, J. (2019) Myokines in metabolic homeostasis and diabetes, *Diabetologia*, **62**, 1523-1538, doi: 10.1007/s00125-019-4927-9.
38. Graf, C., and Ferrari, N. (2019) Metabolic health – the role of adipo-myokines, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, doi: 10.3390/ijms20246159.
39. Zhang, M., Pan, K., Liu, Q., Zhou, X., Jiang, T., and Li, Y. (2016) Growth differentiation factor 15 may protect the myocardium from no-reflow by inhibiting the inflammatory-like response that predominantly involves neutrophil infiltration, *Mol. Med. Rep.*, **13**, 623-362, doi: 10.3892/mmr.2015.4573.
40. Zhang, Y., Moszczynski, L. A., Liu, Q., Jiang, J., Zhao, D., Quan, D., Mele, T., McAlister, V., Jevnikar, A., Baek, S. J., Liu, K., and Zheng, X. (2017) Over-expression of growth differentiation factor 15 (GDF15) preventing cold ischemia reperfusion (I/R) injury in heart transplantation through Foxo3a signaling, *Oncotarget*, **8**, 36531-3644, doi: 10.18632/oncotarget.16607.
41. Lerner, L., Tao, J., Liu, Q., Nicoletti, R., Feng, B., Krieger, B., Mazsa, E., Siddiquee, Z., Wang, R., Huang, L., Shen, L., Lin, J., Vigano, A., Chiu, M. I., Weng, Z., Winston, W., Weiler, S., and Gyuris, J. (2016) MAP3K11/GDF15 axis is a critical driver of cancer cachexia, *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, **7**, 467-482, doi: 10.1002/jcsm.12077.
42. Jones, J. E., Cadena, S. M., Gong, C., Wang, X., Chen, Z., Wang, S. X., Vickers, C., Chen, H., Lach-Trifilieff, E., Hadcock, J. R., and Glass, D. J. (2018) Supraphysiologic administration of GDF11 induces Cachexia in part by upregulating GDF15, *Cell Rep.*, **22**, 1522-1530, doi: 10.1016/j.celrep.2018.01.044.
43. Bartke, A., and Darcy, J. (2017) GH and ageing: pitfalls and new insights, *Best Pract. Res. Clin.Endocrinol. Metab.*, **31**, 113-125, doi: 10.1016/j.beem.2017.02.005.
44. Rudman, D., Feller, A. G., Nagraj, H. S., Gergans, G. A., Lalitha, P. Y., Goldberg, A. F., Schlenker, R. A., Cohn, L., Rudman, I. W., and Mattson, D. E. (1990) Effects of human growth hormone in men over 60 years old, *N. Engl. J. Med.*, **323**, 1-6, doi: 10.1056/NEJM199007053230101.
45. Sattler, F. R. (2013) Growth hormone in the aging male, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **27**, 541-555, doi: 10.1016/j.beem.2013.05.003.
46. Kim, J., and Guan, K.-L. (2019) mTOR as a central hub of nutrient signalling and cell growth, *Nat. Cell Biol.*, **21**, 63-71, doi: 10.1038/s41556-018-0205-1.
47. Weihrauch, M., and Handschin, C. (2018) Pharmacological targeting of exercise adaptations in skeletal muscle: benefits and pitfalls, *Biochem. Pharmacol.*, **147**, 211-220, doi: 10.1016/j.bcp.2017.10.006.
48. Kaczka, P., Michalczyk, M. M., Jastrząb, R., Gawelczyk, M., and Kubicka, K. (2019) Mechanism of action and the effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation on different types of physical performance – a systematic review, *J. Hum. Kinet.*, **68**, 211-222, doi: 10.2478/hukin-2019-0070.
49. Cruz-Jentoft, A. J. (2018) Beta-hydroxy-beta-methyl butyrate (HMB): from experimental data to clinical evidence in sarcopenia, *Curr. Protein Pept. Sci.*, **19**, 668-672, doi: 10.2174/1389203718666170529105026.
50. Vyssokikh, M. Y., Holtze, S., Averina, O. A., Lyamzaev, K. G., Panteleeva, A. A., Marey, M. V., Zinovkin, R. A., Severin, F. F., Skulachev, M. V., Fasel, N., Hildebrandt, T. B., and Skulachev, V. P. (2020) Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane is a crucial component of an anti-aging program, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**, 6491-6501, doi: 10.1073/pnas.1916414117.
51. Sokolov, S. S., Markova, O. V., Nikolaeva, K. D., Fedorov, I. A., and Severin, F. F. (2017) Triosephosphates as intermediates of the Crabtree effect, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 458-464, doi: 10.1134/S0006297917040071.
52. Chen, C., Zhou, M., Ge, Y., and Wang, X. (2020) SIRT1 and aging related signaling pathways, *Mech. Ageing Dev.*, **187**, 111215, doi: 10.1016/j.mad.2020.111215.
53. Santos, L., Escande, C., and Denicola, A. (2016) Potential modulation of sirtuins by oxidative stress, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2016**, 9831825, doi: 10.1155/2016/9831825.
54. Yamaza, H., Komatsu, T., Wakita, S., Kijogi, C., Park, S., Hayashi, H., Chiba, T., Mori, R., Furuyama, T., Mori, N., and Shimokawa, I. (2010) FoxO1 is involved in the antineoplastic effect of calorie restriction, *Aging Cell*, **9**, 372-382, doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00563.x.
55. Badreh, F., Joukar, S., Badavi, M., Rashno, M., and Dehesh, T. (2019) The effects of age and fasting models on blood pressure, insulin/glucose profile, and expression of longevity proteins in male rats, *Rejuvenation Res.*, doi: 10.1089/rej.2019.2205.
56. Rodríguez-Prados, J.-C., Través, P. G., Cuenca, J., Rico, D., Aragonés, J., Martín-Sanz, P., Cascante, M., and Boscá, L. (2010) Substrate fate in activated macrophages: a comparison between innate, classic, and alternative activation, *J. Immunol.*, **185**, 605-614, doi: 10.4049/jimmunol.0901698.

57. Mann, G. E., Yudilevich, D. L., and Sobrevia, L. (2003) Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells, *Physiol. Rev.*, **83**, 183-252, doi: 10.1152/physrev.00022.2002.
58. Karavaeva, I. E., Golyshev, S. A., Smirnova, E. A., Sokolov, S. S., Severin, F. F., and Knorre, D. A. (2017) Mitochondrial depolarization in yeast zygotes inhibits clonal expansion of selfish mtDNA, *J. Cell Sci.*, **130**, 1274-1284, doi: 10.1242/jcs.197269.
59. Caldeira da Silva, C. C., Cerqueira, F. M., Barbosa, L. F., Medeiros, M. H. G., and Kowaltowski, A. J. (2008) Mild mitochondrial uncoupling in mice affects energy metabolism, redox balance and longevity, *Aging Cell*, **7**, 552-560, doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00407.x.
60. Pelletier, A., and Coderre, L. (2007) Ketone bodies alter dinitrophenol-induced glucose uptake through AMPK inhibition and oxidative stress generation in adult cardiomyocytes, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **292**, E1325-E1332, doi: 10.1152/ajpendo.00186.2006.
61. Zakharova, V. V., Pletjushkina, O. Y., Galkin, I. I., Zinovkin, R. A., Chernyak, B. V., Krysko, D. V., Bachert, C., Krysko, O., Skulachev, V. P., and Popova, E. N. (2017) Low concentration of uncouplers of oxidative phosphorylation decreases the TNF-induced endothelial permeability and lethality in mice, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1863**, 968-977, doi: 10.1016/j.bbadis.2017.01.024.
62. Lee, Y., Heo, G., Lee, K. M., Kim, A. H., Chung, K. W., Im, E., Chung, H. Y., and Lee, J. (2017) Neuroprotective effects of 2,4-dinitrophenol in an acute model of Parkinson's disease, *Brain Res.*, **1663**, 184-193, doi: 10.1016/j.brainres.2017.03.018.
63. Kishimoto, Y., Johnson, J., Fang, W., Halpern, J., Marosi, K., Liu, D., Geisler, J. G., and Mattson, M. P. (2020) A mitochondrial uncoupler prodrug protects dopaminergic neurons and improves functional outcome in a mouse model of Parkinson's disease, *Neurobiol. Aging*, **85**, 123-130, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.011.
64. Coll, A. P., Chen, M., Taskar, P., Rimmington, D., Patel, S., et al. (2020) GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance, *Nature*, **578**, 444-448, doi: 10.1038/s41586-019-1911-y.
65. Klaus, S., and Ost, M. (2020) Mitochondrial uncoupling and longevity – a role for mitokines? *Exp. Gerontol.*, **130**, 110796, doi: 10.1016/j.exger.2019.110796.
66. Spiering, M. J. (2019) The mystery of metformin, *J. Biol. Chem.*, **294**, 6689-6691, doi: 10.1074/jbc.CL119.008628.
67. Cadenas, E., Boveris, A., Ragan, C. I., and Stoppani, A. O., (1977) Production of superoxide radicals and hydrogen peroxide by NADH-ubiquinone reductase and ubiquinol-cytochrome c reductase from beef-heart mitochondria, *Arch. Biochem. Biophys.*, **180**, 248-257, doi: 10.1016/0003-9861(77)90035-2.
68. Mirphy, M. P. (2009) How mitochondria produce reactive oxygen species, *Biochem. J.*, **417**, 1-13, doi: 10.1042/BJ20081386.
69. Lenaz, G., Tioli, G., Falasca, A. I., and Genova, M. L. (2016) Complex I function in mitochondrial supercomplexes, *Biochim. Biophys. Acta*, **1857**, 991-1000, doi: 10.1016/j.bbabio.2016.01.013.
70. Hunt, P. R., Son, T. G., Wilson, M. A., Yu, Q.-S., Wood, W. H., Zhang, Y., Becker, K. G., Greig, N. H., Mattson, M. P., Camandola, S., and Wolkow, C. A. (2011) Extension of lifespan in C. elegans by naphthoquinones that act through stress hormesis mechanisms, *PLoS One*, **6**, e21922, doi: 10.1371/journal.pone.0021922.
71. Sakurai, H., and Ota, A. (2011) Regulation of chaperone gene expression by heat shock transcription factor in Saccharomyces cerevisiae: importance in normal cell growth, stress resistance, and longevity, *FEBS Lett.*, **585**, 2744-2748, doi: 10.1016/j.febslet.2011.07.041.
72. Badave, K. D., Khan, A. A., and Rane, S. Y. (2016) Anticancer vitamin K3 analogs: a review, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **16**, 1017-1030, doi: 10.2174/1871520616666160310143316.
73. Sies, H., and Jones, D. P. (2020) Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, doi: 10.1038/s41580-020-0230-3.
74. Wiel, C., Le Gal, K., Ibrahim, M. X., Jahangir, C. A., Kashif, M., Yao, H., Ziegler, D. V., Xu, X., Ghosh, T., Mondal, T., Kanduri, C., Lindahl, P., Sayin, V. I., and Bergo, M. O. (2019) BACH1 stabilization by antioxidants stimulates lung cancer metastasis, *Cell*, **178**, 330-345, doi: 10.1016/j.cell.2019.06.005.
75. Skulachev, M. V., and Skulachev, V. P. (2017) Programmed aging of mammals: proof of concept and prospects of biochemical approaches for anti-aging therapy, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1403-1422, doi: 10.1134/S000629791712001X.
76. Isaev, N. K., Stelmashook, E. V., Genrikhs, E. E., Korshunova, G. A., Sumbatyan, N. V., Kapkaeva, M. R., and Skulachev, V. P. (2016) Neuroprotective properties of mitochondria-targeted antioxidants of the SkQ-type, *Rev. Neurosci.*, **27**, 849-855, doi: 10.1515/revneuro-2016-0036.
77. Baksheeva, V. E., Gancharova, O. S., Tiulina, V. V., Iomdina, E. N., Zamyatnin, A. A. Jr., Philippov, P. P., Zernii, E. Y., and Senin, I. I. (2018) Iatrogenic damage of eye tissues: current problems and possible solutions, *Biochemistry (Moscow)*, **83**, 1563-1574, doi: 10.1134/S0006297918120143.
78. Sies, H., Berndt, C., and Jones, D. P. (2017) Oxidative stress, *Annu. Rev. Biochem.*, **86**, 715-748, doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
79. Marinho, H. S., Real, C., Cyrne, L., Soares, H., and Antunes, F. (2014) Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors, *Redox Biol.*, **2**, 535-562, doi: 10.1016/j.redox.2014.02.006.
80. Borisova-Mubarakshina, M. M., Vetoshkina, D. V., and Ivanov, B. N. (2019) Antioxidant and signaling functions of the plastoquinone pool in higher plants, *Physiol. Plant.*, **166**, 181-198, doi: 10.1111/ppl.12936.
81. Borisova-Mubarakshina, M. M., Naydov, I. A., and Ivanov, B. N. (2018) Oxidation of the plastoquinone pool in chloroplast thylakoid membranes by superoxide anion radicals, *FEBS Lett.*, **592**, 3221-3228, doi: 10.1002/1873-3468.13237.
82. Северин Ф. Ф., Скулачев В. П. (2009) Запрограммированная клеточная смерть как мишень борьбы со старением организма, *Успехи геронтологии*, **22**, 37-48.
83. NCD Countdown 2030 collaborators (2018) NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4, *Lancet*, **392**, 1072-1088, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31992-5.
84. Gong, J. B., Yu, X. W., Yi, X. R., Wang, C. H., and Tuo, X. P. (2018) Epidemiology of chronic noncommunicable diseases and evaluation of life quality in elderly, *Aging Med.*, **1**, 64-66, doi: 10.1002/agm2.12009.

MANIPULATING CELLULAR ENERGETICS FOR SLOWING THE AGING OF TISSUES AND ORGANS*

Review

S. S. Sokolov and F. F. Severin**

Lomonosov Moscow State University, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, 119991 Moscow, Russia; E-mail: severin@belozersky.msu.ru

Received April 11, 2020
Revised April 30, 2020
Accepted May 1, 2020

Up to now numerous studies in the field of gerontology have been published. Nevertheless, a well-known food restriction remains the most reliable and efficient way of lifespan extension. Physical activity is also a well-documented anti-aging intervention being especially efficient in slowing down the age-associated decline of skeletal muscle mass. In this review we focus on the molecular mechanisms of the effect of physical exercise on muscle tissues. We also discuss the possibilities of pharmacological extension of this effect to the rest of the tissues. During the exercise, the level of ATP decreases triggering activation of AMP-dependent protein kinase (AMPK). This kinase stimulates antioxidant potential of the cells and their mitochondrial respiratory capacity. The exercise also induces mild oxidative stress, which, in turn, mediates the stimulation via hormetic response. Furthermore, during the exercise cells generate activators of mammalian target of rapamycin (mTOR). The intracellular ATP level increases during the rest periods between exercises thus promoting mTOR activation. Therefore, regular exercise intermittently activates anti-oxidant defenses and mitochondrial biogenesis (via AMPK and the hormetic response) of the muscle tissue, as well as its proliferative potential (via mTOR), which, in turn, impedes the age-dependent muscle atrophy. Thus, the intermittent treatment with activators of (i) AMPK combined with the inducers of hormetic response and of (ii) mTOR might partly mimic the effects of physical exercise. Importantly, pharmacological activation of AMPK takes place in the absence of ATP level decrease. The use of uncouplers of respiration and oxidative phosphorylation at the phase of AMPK activation could also prevent negative consequences of the cellular hyper-energization. It is believed that the decline of both antioxidant and proliferative potentials of the cells causes the age-dependent decline of multiple tissues, rather than only the muscular one. We argue that the approach above is applicable for the majority of tissues in an organism.

Keywords: aging, caloric restriction, uncouplers, geroprotectors, mTOR, AMPK