Профилактическая медицина
2024, т. 27, №12, с. 145–150
https://doi.org/10.17116/profmed202427121145

Russian Journal of Preventive Medicine
2024, vol. 27, no. 12, pp. 145–150
https://doi.org/10.17116/profmed202427121145

Воспалительное старение. Часть 1. Основные биохимические механизмы

© В.А. МЕТЕЛЬСКАЯ[1, 2], Ю.С. ТИМОФЕЕВ[1], Е.А. НЕШКОВА[1], Н.И. ДУБОВСКАЯ[1], О.М. ДРАПКИНА[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Одним из ключевых механизмов старения и ассоциированных с ним заболеваний является процесс хронического воспаления. Понятие «воспалительное старение» означает возрастные изменения, связанные с протекающим на клеточном уровне воспалительным процессом, молекулярно-биологические характеристики которого в настоящее время активно изучаются.

Цель исследования. Выполнить анализ литературы по проблеме воспалительного старения и идентификации метаболических и/или сигнальных путей, нарушение активности которых можно определить, измеряя концентрации циркулирующих биомаркеров.

Материалы и методы. Поиск литературы проведен в базах данных eLIBRARY.ru, PubMed, Google Scholar по ключевым словам: «воспалительное старение» («inflammaging»), «метаболическое старение» («metaflammation»), «биомаркеры воспалительного старения» («biomarkers of inflammaging»), «хронические неинфекционные заболевания» («chronic non-communicable diseases») с учетом последних публикаций начиная с 2017 г.

Результаты. Идентифицированы метаболические и/или сигнальные пути, детерминирующие раннее биологическое старение. Проанализированы такие признаки старения, как нестабильность генома, укорочение теломер, эпигенетические изменения, нарушения протеостаза и макроаутофагии, аномалии в распознавании питательных веществ, митохондриальная дисфункция, изменение межклеточных коммуникаций, а также накопление сенесцентных клеток при истощении пула стволовых клеток. В части 1 обзора представлена концепция комплексной природы воспалительного старения, систематизирующая основные характеристики старения, описаны метаболические и сигнальные пути, определяющие реализацию этих механизмов.

Заключение. Процесс старения связан с комплексной дисфункцией иммунной системы главным образом за счет развития хронического воспаления низкой интенсивности.

Ключевые слова: *старение, воспалительное старение, биомаркеры, цитокины, белки теплового шока.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Метельская В.А. — https://orcid.org/0000-0001-8665-9129
Тимофеев Ю.С. — https://orcid.org/0000-0001-9305-6713
Нешкова Е.А. — https://orcid.org/0009-0002-9463-5535
Дубовская Н.И. — https://orcid.org/0000-0003-2210-3177
Драпкина О.М. — https://orcid.org/0000-0002-4453-8430
Автор, ответственный за переписку: Метельская В.А. — e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Метельская В.А., Тимофеев Ю.С., Нешкова Е.А., Дубовская Н.И., Драпкина О.М. Воспалительное старение. Часть 1. Основные биохимические механизмы. *Профилактическая медицина.* 2024;27(12):145–150. https://doi.org/10.17116/profmed202427121145

Inflammatory aging. Part 1. The principal biochemical mechanisms

© V.A. METELSKAYA[1, 2], YU.S. TIMOFEEV[1], E.A. NESHKOVA[1], N.I. DUBOVSKAYA[1], O.M. DRAPKINA[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The chronic inflammatory process is one of the key mechanisms of aging and associated diseases. «Inflammatory aging», or «Inflammaging», means age-related changes associated with an inflammatory process occurring at the cellular level. The molecular and biological parameters of this process are now actively investigated.

Objective. To analyze the literature on inflammatory aging and identify metabolic and/or signaling pathways whose impaired activity can be determined by measuring the concentrations of circulating biomarkers.

Materials and methods. The literature search included the most recent publications in the eLIBRARY.ru, PubMed, and Google Scholar databases starting in 2017, using the keywords inflammation, inflammaging, metaflammation, biomarkers of inflammation, and chronic non-communicable diseases.

Results. We identified the metabolic and/or signaling pathways that determine early biological aging and analyzed signs of aging such as genomic instability, telomere shortening, epigenetic changes, disturbances in proteostasis and autophagy, abnormalities in nutrient recognition, mitochondrial dysfunction, altered intercellular communication, and accumulation of senescent cells with depletion of the stem cells pool. Part 1 of the review presents the concept of the complex nature of inflammatory aging, systematizes the basic characteristics of aging, and describes metabolic and signaling pathways that control these mechanisms.
Conclusion. The aging process is associated with complex immune system dysfunction, mainly due to the development of chronic low-intensity inflammation.

Keywords: *aging, inflammatory aging, inflammaging, biomarkers, cytokines, heat shock proteins.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Metelskaya V.A. — https://orcid.org/0000-0001-8665-9129
Timofeev Yu.S. — https://orcid.org/0000-0001-9305-6713
Neshkova E.A. — https://orcid.org/0009-0002-9463-5535
Dubovskaya N.I. — https://orcid.org/0000-0003-2210-3177
Drapkina O.M. — https://orcid.org/0000-0002-4453-8430
Corresponding author: Metelskaya V.A. — e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Metelskaya VA, Timofeev YuS, Neshkova EA, Dubovskaya NI, Drapkina OM. Inflammatory aging. Part 1. The principal biochemical mechanisms. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2024;27(12):145–150. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed202427121145

Введение

К особенностям старения человека и ассоциированных с ним заболеваний относятся развитие и прогрессирование хронического, слабовыраженного, а потому долгое время субклинического воспалительного состояния, называемого воспалением [1, 2]. Данные эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что воспаление является ключевым фактором развития многих хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [3]. Есть основания полагать, что у пожилых людей ХНИЗ развиваются на протяжении всей жизни как чрезмерная иммунная реакция на специфические стрессовые факторы. Поэтому воспаление — скорее не причина этих заболеваний, а пусковой механизм, приводящий к проявлению связанных со старением болезней [4].

Рассматривают два типа старения: физиологический и патологический. Первый тип старения характеризуется постепенным угасанием функций организма, тогда как второй — сопровождается теми или иными заболеваниями, которые изолируют человека от социума и снижают качество его жизни [5]. В этом контексте оптимальное вмешательство должно быть направлено на регулирование баланса между провоспалительными и противовоспалительными сигналами и наиболее адекватной реакции на хронические раздражители, чтобы избежать или отсрочить появление этих заболеваний [4].

Термин inflammaging (сочетание двух английских слов: inflammation — воспаление, aging — старение) — это старение на фоне воспаления, или воспалительное старение, предложен в 2000 г. C. Franceschi и соавт. [6]. Воспалительное старение обозначает возрастные изменения, связанные с протекающим на клеточном уровне воспалительным процессом в отсутствие открытой инфекции, который носит хронический, вялотекущий и бессимптомный характер и является высокозначимым фактором риска развития и фатальных исходов ХНИЗ у пожилых людей.

В настоящее время прогрессирование воспаления признано одной из главных движущих сил старения и одним из основных факторов, ассоциирующихся с высокой заболеваемостью и смертностью пожилых людей, однако знания о причинах воспаления как такового и ХНИЗ, связанных со старением, все еще остаются неполными [7, 8].

Существенных успехов в борьбе с ХНИЗ, особенно с учетом того, что биологические системы меняются с возрастом, можно достичь с помощью комплексных подходов к оценке здоровья и диагностике заболеваний [9].

Цель исследования — выполнить анализ литературы по проблеме воспалительного старения и идентификации метаболических и/или сигнальных путей, нарушение активности которых можно определить, измеряя концентрации циркулирующих биомаркеров.

Материалы и методы

Поиск материалов для обзора осуществляли в электронных базах данных: eLIBRARY.ru, PubMed, Google Scholar по ключевым словам на русском и английском языках: «воспалительное старение» («inflammaging»), «метаболическое старение» («metaflammation»), «биомаркеры воспалительного старения» («biomarkers of inflammaging»), «хронические неинфекционные заболевания» («chronic non-communicable diseases»). Анализ источников литературы проведен с учетом последних публикаций начиная с 2017 г. по настоящее время, однако более ранние ссылки включены по необходимости для более полного освещения темы.

Результаты

Физиологические изменения в организме, прогрессирующие с возрастом, связаны с нарушением биологических функций в клетках, органах или целых организмах, которое реализуется снижением способности адаптироваться к метаболическому стрессу [10, 11].

Воспалительное состояние, сопровождающее процесс старения, потенциально может спровоцировать или способствовать возникновению распространенных возрастных заболеваний, таких как атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания; метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и ожирение; саркопения и остеопороз; нейроде-

генерация; глубокая депрессия и ухудшение психического самочувствия; онкологические заболевания [10]. На преждевременное наступление воспалительного старения влияют такие факторы, как наследственность, пол, питание, физические нагрузки и другие аспекты образа жизни, которые следует учитывать при прогнозировании исхода возрастных заболеваний [12].

Отличительные признаки (основные механизмы) старения

Анализируя причины и механизмы взаимосвязи между хронологическим возрастом и возраст-ассоциированными заболеваниями, группы исследователей попытались выделить принципиальные признаки, или характеристики, старения, которые можно рассматривать и как возможные механизмы старения, и как направления дальнейших исследований.

В 2013 г. C. López-Otín и соавт. предложили концепцию, позволившую классифицировать основные признаки (характеристики) старения; к ним авторы отнесли: нестабильность генома; укорочение теломер; эпигенетические изменения; нарушения протеостаза; нарушение распознавания питательных веществ; митохондриальную дисфункцию; клеточное старение; истощение стволовых клеток; изменение межклеточной коммуникации [7]. Согласно этой классификации клеточных и молекулярных признаков старения, каждый признак должен соответствовать следующим критериям: 1) он должен проявляться при нормальном старении; 2) его усиление в результате эксперимента должно ускорять старение; 3) его улучшение в результате эксперимента должно замедлять нормальный процесс старения и, следовательно, увеличивать продолжительность здоровой жизни.

В 2018 г. C. Franceschi и соавт. сформулировали концепцию, названную «семь столпов старения» [13], которая в значительной мере совпадает с концепцией, предложенной C. López-Otín и соавт. [7], и включает воспаление, регенерацию стволовых клеток, макромолекулярные повреждения, стресс, протеостаз, метаболизм и эпигенетику [13].

В 2023 г. перечень признаков (характеристик), предложенных C. López-Otín и соавт., расширен до 12 включением таких позиций, как нарушение макроаутофагии, хроническое воспаление и дисбиоз [8]. Обращает на себя внимание, что все механизмы старения тесно связаны именно с воспалением, поскольку нарушение любого из них усиливает воспаление, которое в свою очередь влияет на все остальные компоненты. Рассмотрим вкратце эти признаки.

Нестабильность генома. Одним из ключевых признаков старения является накопление генетических повреждений на протяжении всей жизни [14]. Генетические повреждения, возникающие в результате экзогенных (физических, химических, биологических) или эндогенных (ошибки репликации ДНК) повреждений, весьма разнообразны и включают точечные мутации, транслокации, анеуплоидию (изменение количества хромосом), укорочение теломер. Для минимизации этих повреждений существует целый ряд механизмов репарации ДНК, которые в совокупности способны справиться с большинством повреждений, возникающих в ядерной и митохондриальной ДНК [15, 16].

Укорочение теломер. Нормальное старение сопровождается истощением теломер — особых хромосомных участков, которые подвержены возрастному разрушению [17, 18]. Укорочение теломер при каждом делении клетки может привести к ее гибели; как только теломеры сокращаются до критического минимального размера, клетка прекращает делиться, что является одной из причин дегенерации нервной и иммунной системы [19]. Функция репликации терминальных концов молекул ДНК принадлежит специализированной ДНК-полимеразе, или теломеразе. Однако большинство соматических клеток млекопитающих теломеразу не экспрессирует, что приводит к прогрессирующей и кумулятивной потере теломер как защитных последовательностей с концов хромосом. При этом повреждения теломер отличаются значительной устойчивостью и высокой эффективностью в индуцировании старения и/или апоптоза [20].

Эпигенетические изменения. На протяжении всей жизни разнообразные эпигенетические изменения затрагивают все клетки и ткани [21]. Они включают изменение паттернов метилирования ДНК, посттрансляционную модификацию гистонов и ремоделирование хроматина [22]. В последние годы в качестве эпигенетических факторов, способных влиять на старение, рассматривают обширную группу так называемых некодирующих РНК (нкРНК), включая длинные нкРНК (такие как теломерные РНК), микроРНК (миРНК) и кольцевые РНК. Действительно, нкРНК являются важнейшими регуляторами ряда биологических процессов, связанных со старением, к которым относятся окислительный стресс, дисфункция митохондрий и хроническое воспаление [8, 23].

Нарушения протеостаза. Старение и некоторые ассоциированные с возрастом заболевания связаны с патологией гомеостаза белков, или протеостаза [24]. Нарушения внутриклеточного протеостаза могут быть вызваны ошибками трансляции, спонтанного сворачивания полипептидной цепи в уникальную нативную пространственную структуру или фолдинга белковых молекул и накоплением аномальных (окисленных, гликированных или убиквитинилированных) белков, которые часто образуют агрегаты в виде внутриклеточных включений или внеклеточных амилоидных бляшек [25].

Основными участниками поддержания протеостаза являются система белковых шаперонов (так называемые белки теплового шока, БТШ) и две протеолитические системы — убиквитин-протеасомная и лизосомная аутофагия. Белки теплового шока (Heat Shock Proteins) — это семейство белков, выполняющих функцию молекулярных шаперонов для других белков клетки, участвующих в стабилизации клеточных структур, восстановлении нативной конформации белковых молекул, предотвращении агрегации белков, восстановлении активности ферментов [26, 27].

Взаимосвязь БТШ с возрастом крайне неоднозначна. Согласно экспериментальным данным, при старении синтез цитозольных и органеллоспецифических шаперонов значительно уменьшается [28]. Кроме того, описано снижение при старении активности транскрипционного фактора БТШ (Heat Shock Factor, HSF1), который является основным регулятором синтеза этих белков в ответ на клеточный стресс [29]. В то же время, несмотря на снижение активности HSF1, в другом экспериментальном исследовании наблюдалось повышение экспрессии БТШ с возрастом [30].

Связь системы БТШ и воспаления опосредуется иммунными клетками, продуцирующими провоспалительные соединения и свободные радикалы, гиперпродукция которых приводит к воспалительно-окислительному стрессу на уровне организма в целом. В норме БТШ поддерживают баланс воспалительной и противовоспалительной активности, при этом поддержание данного баланса может рассматриваться как фактор «здорового» старения, тогда как дисбаланс сопряжен с развитием и прогрессированием хронических заболеваний [31].

Одним из наиболее изученных БТШ, ассоциированных с процессами старения, является БТШ-60, для которого показана протективная роль в поддержании клеточного гомеостаза и рефолдинга клеточных белков. В то же время его чрезмерная экспрессия в процессе старения рассматривалась как фактор, провоцирующий повреждение эндоплазматического ретикулума и нарушение митохондриального протеостаза. Таким образом, для БТШ крайне важен баланс, а их недостаток или избыток приводит к патологическим процессам [32, 33]. Говоря о неоднозначной роли БТШ, следует остановиться на разнонаправленном их действии в зависимости от локализации. Так, внутриклеточный БТШ-70 играет цитопротективную роль, тогда как внеклеточный БТШ-70 обладает провоспалительным эффектом, высокие его уровни в крови могут индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов [34]. Возможность количественного определения циркулирующих БТШ открывает перспективы лабораторной диагностики нарушений протеостаза и мониторирования эффективности их фармакологической коррекции.

Обсуждая нарушения протеостаза, следует упомянуть и о снижении скорости внутриклеточной деградации белков с помощью двух основных протеолитических систем, контролирующих деградацию белков. Это аутофагия, отвечающая за селективную деградацию цитозольных белков в лизосомах [35], и убиквитин-зависимая деградация белков. Данные о снижении активности этих систем по мере старения [36, 37] подтверждают идею о том, что нарушение протеостаза является общей чертой старения организма. Иными словами, это взаимосвязанные и взаимоусиливающиеся процессы, синергия которых приводит к катастрофическому, нелинейному во времени нарастанию дисфункций организма [38].

Нарушения макроаутофагии. Как отмечено выше, процесс старения связан со снижением способности клеток к аутофагии, что нарушает упорядоченность протекающих в них процессов, приводит к агрегации белков и накоплению дисфункциональных митохондрий. В нормальных условиях в клетке работает система митофагии (удаление поврежденных митохондрий). С возрастом этот процесс начинает нарушаться, что обусловливает экспрессию важнейших провоспалительных молекул [39, 40] и ускорение воспалительного старения. Имеются данные о том, что активные формы кислорода (АФК), продуцируемые поврежденными митохондриями, стимулируют образование внутриклеточных мультибелковых комплексов, называемых инфламмасомами. Nod-подобный рецептор 3 (NLRP3) — один из важнейших компонентов инфламмасомы — может быть активирован сигнальными молекулами, например АФК, катепсином В, высвобождающимся из дестабилизированных лизосом, и агрегированными белками, которые вызывают клеточный стресс и участвуют в процессе старения, а также конечными продуктами гликирования. Активация NLRP3 усиливается и при многих возрастных заболеваниях, в том числе при атеросклерозе, ожирении, сахарном диабете 2-го типа. Вместе с тем NLRP3 активирует воспалительные каспазы, в основном каспазу-1, которая участвует в процессинге неактивных предшественников интерлейкинов (ИЛ)-1β и ИЛ-18 и стимулирует их секрецию [13].

Нарушение распознавания питательных веществ. Одним из признаков старения считают нарушение распознавания питательных веществ. В молодом организме благоприятными считаются анаболические процессы, однако с годами они могут провоцировать ускоренное старение. В пользу этого свидетельствуют данные о том, что торможение анаболических сигнальных путей (в определенной мере достигаемое модификацией питания) стимулирует адаптивные клеточные ответы и сопряжено с увеличением продолжительности жизни [41, 42].

Дисфункция митохондрий. Избыточная продукция АФК митохондриями способствует усилению окислительного стресса и приводит к накоплению поврежденной ДНК, белков и липидов, а также к повреждению и высвобождению митохондриальной ДНК [43]. Для млекопитающих показано, что митохондриальная дисфункция сопряжена с ускоренным старением [44].

Клеточное старение (накопление сенесцентных клеток). Клеточное старение — это стабильная остановка клеточного цикла при сохранении клетками метаболической активности, а возраст-ассоциированные изменения в организме связаны с накоплением в тканях таких стареющих (сенесцентных) клеток. Высказано предположение, что клеточное старение — это полезная компенсаторная реакция на повреждение, которая становится пагубной и ускоряет старение, когда ткани исчерпывают свою способность к регенерации [45]. В секрето́ме стареющих клеток происходят значительные изменения, в частности обогащение провоспалительными цитокинами, профибротическими факторами и матриксными металлопротеиназами; такой фенотип называется «senescence-associated secretory phenotype» (SASP), или «секреторным фенотипом, ассоциированным со старением» [46].

Поиск и изучение маркеров накопления в тканях сенесцентных клеток, отражающих биологический возраст пациента, важны для определения вклада естественных процессов старения в развитие и прогрессирование ХНИЗ и оценки регенеративных способностей организма. Остановка клеточного цикла при старении в значительной степени активируется белками-супрессорами p16, p21 и p53, которые поддерживают состояние старения, вызывая изменения в экспрессии генов. Длительная сверхэкспрессия любого из этих белков (p16, p21, p53) достаточна для индукции клеточного старения [47]. Недавно на основании неинвазивно определяемых циркулирующих биомаркеров предложен способ прогнозирования уровня экспрессии белка p16 — классического показателя накопления сенесцентных клеток в тканях, который обладает функцией регулирования клеточного цикла и предотвращает процесс бесконтрольного деления клеток [48].

Истощение стволовых клеток. Одной из характеристик старения можно назвать снижение регенеративного потенциала тканей, которое сопряжено с уменьшением количества стволовых клеток или истощением их пула. Истощение стволовых клеток развивается как суммарное следствие

множества типов повреждений, связанных со старением, и, вероятно, является одной из основных причин старения тканей и организмов. Следует отметить, что, согласно новейшим данным, увеличение количества стволовых клеток может изменять фенотип старения на уровне организма [49].

Изменение межклеточных коммуникаций. При старении, помимо изменений на клеточном уровне, возникают нарушения на уровне межклеточных коммуникаций [49], обусловленные усилением воспалительных реакций, снижением иммунного контроля против патогенов и предзлокачественных клеток, изменением состава внеклеточной среды. Имеются данные о том, что возраст-ассоциированные нарушения в одной ткани могут вести к патологическим изменениям в других тканях, создавая эффект «заразного старения», также называемый «эффектом свидетеля» или «эффектом наблюдателя» (bystander effect) [50].

Заключение

Итак, согласно данным литературы, старение связано с комплексными изменениями и нарушением регуляции иммунной системы, включая ее воспалительный компонент в виде низкоинтенсивного хронического воспаления. Определение биологических маркеров воспалительного старения с целью выявления лиц, предрасположенных к ускоренному биологическому старению, имеет решающее значение для предотвращения развития, прогрессирования и осложнений возраст-ассоциированных заболеваний.

В представленной первой части обзора изложена концепция комплексной природы воспалительного старения, авторы которой классифицируют основные признаки (характеристики) старения, идентифицируют метаболические и/или сигнальные пути, детерминирующие реализацию этих механизмов. В продолжение этого анализа во второй части обзора будут рассмотрены механизмы воспалительного и метаболического старения, а также ряд перспективных молекул-кандидатов, определение которых позволит дифференцировать лиц, различающихся по своему биологическому и хронологическому возрасту, т.е. склонных к «здоровому» и «нездоровому» старению.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Метельская В.А., Драпкина О.М., Тимофеев Ю.С.; сбор и обработка материала — Тимофеев Ю.С., Метельская В.А., Нешкова Е.А., Дубовская Н.И.; написание текста — Метельская В.А., Тимофеев Ю.С., Нешкова Е.А., Дубовская Н.И.; редактирование — Метельская В.А., Тимофеев Ю.С., Драпкина О.М.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;32(9):2045-2051. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705
2. Kim M-K, Song YS. Stress Response, Inflammaging, and Cancer. In: Rahman I, Bagchi D. eds. *Inflammation, Advancing Age and Nutrition*. Academic Press; 2014;49-53.
3. Aday AW, Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6:16. https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00016
4. Witkowski JM, Bryl E, Fulop T. The role of inflammaging in the development of chronic diseases of older people. In: Caruso C, Candore G, eds. *Human Aging. From Cellular Mechanisms to Therapeutic Strategies*. Academic Press; 2021;89-104.
5. Артемьева О.В., Греченков В.В., Громова Т.В. и др. Синдром старческой астении: неоднозначная роль воспалительного старения. *Иммунология*. 2022:43(6):746-756. Artemyeva OV, Grechenko VV, Gromova TV, et al. Frailty: a controversial role of inflammaging. *Immunologiya*. 2022:43(6):746-756. (In Russ.). https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-6-746-756
6. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;908:244-254. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
7. López-Otín C, Blasco MA, Partridg L, et al. The Hallmarks of Aging. Review. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039
8. López-Otín C, Blasco MA, Partridg L, et al. Hallmarks of Aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-278. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001
9. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709-713. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.039
10. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Research Reviews*. 2017;40:95-119. https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.001
11. Esposto J, Balendra V. Brief about hallmarks of aging. In: Singh SK, Lin C-L, Mishra S. Kumar eds. *Anti-Aging Drug Discovery on the Basis of Hallmarks of Aging*. Academic Press; 2022;41-60.
12. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Research Reviews*. 2021;71:101422. https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101422
13. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2018;14(10):576-590. https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4
14. Moskalev AA, Shaposhnikov MV, Plyusnina EN, et al. The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing Research Reviews*. 2012;12(2):661-684. https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.02.001
15. Kazak L, Reyes A, Holt IJ. Minimizing the damage: repair pathways keep mitochondrial DNA intact. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2012;13(10):659-671. https://doi.org/10.1038/nrm3439
16. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature*. 2012;481(7381):287-294. https://doi.org/10.1038/nature10760
17. Fragkiadaki P, Renieri E, Kalliantasi K, et al. Telomerase inhibitors and activators in aging and cancer: A systematic review. *Molecular Medicine Reports*. 2022;25(5):158. https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12674
18. Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р. и др. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(5):45-54. Mikheev RK, Andreeva EN, Grigoryan OR, et al. Molecular and cellular mechanisms of ageing: modern knowledge (literature review). *Problemy jendokrinologii*. 2023;69(5):45-54. (In Russ.). https://doi.org/10.14341/probl13278
19. Hung C-F, Azofeifa-Navas J, Tan H, et al. Aging: mitigation and intervention strategies. *BioMed Research International*. 2015;2015:276539. https://doi.org/10.1155/2015/276539

20. Hewitt G, Jurk D, Marques FD, et al. Telomeres are favored targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nature Communications*. 2012;3:708. https://doi.org/10.1038/ncomms1708
21. Ilango S, Paital B, Jayachandran P, et al. Epigenetic alterations in cancer. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2020;25(6):1058-1109. https://doi.org/10.2741/4847
22. Rando TA, Chang HY. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. *Cell*. 2012;148(1-2):46-57. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.003
23. Jusic A, Thomas PB, Wettinger SB, et al. Noncoding RNAs in age-related cardiovascular diseases. *Ageing Research Reviews*. 2022;77:101610. https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101610
24. Koga H, Kaushik S, Cuervo AM. Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control. *Ageing Research Reviews*. 2011;10(2):205-215. https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.02.001
25. Hipp MS, Kasturi P, Hart FU. The proteostasis network and its decline in ageing. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2019;20(7):421-435. https://doi.org/10.1038/s41580-019-0101-y
26. De Maio A, Hightower LE. Heat shock proteins and the biogenesis of cellular membranes. *Cell Stress and Chaperones*. 2021;26(1):15-18. https://doi.org/10.1007/s12192-020-01173-2
27. Shan Q, Ma F, Wei J, et al. Physiological Functions of Heat Shock Proteins. *Current Protein & Peptide Science*. 2020;21(8):751-760. https://doi.org/10.2174/1389203720666191111113726
28. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammaging) and the role of nutrition. *Ageing Research Reviews*. 2017;40:95-119. https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.001
29. Barna J, Csermely P, Vellai T. Roles of heat shock factor 1 beyond the heat shock response. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*. 2018;75(16):2897-2916. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2836-6
30. Jurivich DA, Manocha GD, Trivedi R, et al. Multifactorial attenuation of the murine heat shock response with age. *The journals of gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2020;75(10):1846-1852. https://doi.org/10.1093/gerona/glz204
31. Gomez CR. Role of heat shock proteins in aging and chronic inflammatory diseases. *GeroScience*. 2021;43(5):2515-2532. https://doi.org/10.1007/s11357-021-00394-2
32. Chuang AW, Kepp O, Kroemer G, et al. Endoplasmic reticulum stress in the cellular release of damage-associated molecular patterns. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2020;350:1-28. https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2019.11.006
33. Xiao T, Liang X, Liu H, et al. Mitochondrial stress protein HSP60 regulates ER stress-induced hepatic lipogenesis. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2020;64(2):67-75. https://doi.org/10.1530/jme-19-0207
34. González-Ramos M, Calleros L, López-Ongil S, et al. HSP70 increases extracellular matrix production by human vascular smooth muscle through TGF-β1 up-regulation [published correction appears in *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2016;71:119] [published correction appears in *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2016;71:119]. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2013;45(2):232-242. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.10.001
35. Kaushik S, Cuervo AM. Proteostasis and aging. *Nature Medicine*. 2015;21(12):1406-1415. https://doi.org/10.1038/nm.4001
36. Rubinsztein DC, Marino G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011;146(5):682-695. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.030
37. Tomaru U, Takahashi S, Ishizu A, et al. Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. *The American Journal of Pathology*. 2012;180(3):963-972. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.012
38. Ильинский Н.С., Нестеров С.В., Шестоперова Е.И. и др. Роль естественных процессов старения в возникновении и патогенезе болезней, связанных с аномальным накоплением белковых агрегатов. *Биохимия*. 2021;86(3):324-340.
Ilyinsky NS, Nesterov SV, Shestoperova EI, et al. On the role of normal aging processes in the onset and pathogenesis of diseases associated with the abnormal accumulation of protein aggregates. *Biohimija*. 2021;86(3):324-340. (In Russ.).
https://doi.org/10.31857/S0320972521030040
39. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, et al. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:586. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586
40. Невзорова В.А. Невзорова В.М., Черток Т.А. и др. Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;1(87):10-16.
Nevzorova VA, Chertok VM, Brodskaya TA, et al. [Mitochondrial dysfunction and vascular aging in comorbid pathology. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2022;1(87):10-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-10-16
41. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;325:201-204. https://doi.org/10.1126/science.1173635
42. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012;489:318-321. https://doi.org/10.1038/nature11432
43. Barcena ML, Aslam M, Pozdniakova S, et al. Cardiovascular Inflammaging: Mechanisms and Translational Aspects. *Cells*. 2022;11(6):1010. https://doi.org/10.3390/cells11061010
44. Kujoth G, Hiona A, Pugh TD, et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*. 2005;309:481-484. https://doi.org/10.1126/science.1173635.1112125
45. Childs B, Gluscevic M, Baker D, et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing. *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2017;16:718-735. https://doi.org/10.1038/nrd.2017.116
46. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. Review. *Trends in Cell Biology*. 2018;28(6):436-453. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.001
47. Kumari R, Jat P. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;29:9:645593. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645593
48. Sorokina A, Orlova Y, Grigorieva O, et al. Correlations between biomarkers of senescent cell accumulation at the systemic, tissue and cellular levels in elderly patients. *Experimental Gerontology*. 2023;177:112176. https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112176
49. Rando TA, Chang HY. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. *Cell*. 2012;148(1-2):46-57. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.003
50. Nelson G, Kucheryavenko O, Wordsworth J, et al. The senescent bystander effect is caused by ROS-activated NF-κB signaling. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018;170:30-36. https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.08.005

Поступила 16.07.2024
Received 16.07.2024
Принята к печати 05.09.2024
Accepted 05.09.2024