

**Н. К. Зенков¹, П. М. Кожин¹, А. В. Чечушиков¹, Н. В. Кандалинцева²,
Г. Г. Мартинович³, Е. Б. Меньшикова¹**

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ СТАРЕНИИ

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,
630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: lemen@centercsm.ru; ² Новосибирский государственный педагогический
университет, 630126, Новосибирск, ул. Вилюйская, 28; ³ Белорусский государственный университет,
220030, Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 4

Выдвинутая более 50 лет назад Д. Харманом свободнорадикальная теория старения остается популярной и сегодня. В обзоре проведен анализ возрастных изменений основных эндогенных механизмов продукции активированных кислородных метаболитов (АКМ) и механизмов антиоксидантной защиты. С возрастом генерация АКМ митохондриями, пероксисомами и NAD(P)H-оксидазами усиливается, в то время как транскрипционная активность важной системы поддержания редокс-баланса Keap1/Nrf2/ARE уменьшается. У старых животных отмечается также низкая активность аутофагии, удаляющей из клеток поврежденные органеллы и агрегированные структуры. Возрастное смещение редокс-баланса в сторону окислительного стресса может являться причиной развития возраст-ассоциированных нейрогенеративных, аутоиммунных и воспалительных патологий.

Ключевые слова: активированные кислородные метаболиты, антиоксиданты, старение

Процесс демографического старения охватил весь мир. Социологи считают, что каждые 50 лет утраивается количество людей 60 лет и старше, и в 2025 г. в мире будет жить 1 100 млн пожилых людей, что прогнозирует значительное увеличение числа ассоциированных с возрастом заболеваний. В настоящее время еще не создана достаточночная научная платформа, объясняющая, почему степень поражения клеток и органов увеличивается у пожилых пациентов и почему люди старшей возрастной группы более чувствительны к этим изменениям. Сегодня научные исследования явлений старения связаны с надеждой, что их результаты помогут человеку избавиться от ряда возраст-ассоциированных патологий и таким образом продлить здоровую жизнь или даже открыть пути повышения верхней границы продолжительности жизни человека.

Существует более 300 теорий старения, что делает проблемой даже их классификацию [75].

Почти все теории сводятся к вариациям двух концепций: 1) старение — это генетически запрограммированный процесс, необходимый для быстрой смены поколений в популяции и эволюционного развития; 2) старение — это стохастический процесс, обусловленный «изнашиванием» организма в результате самоотравления продуктами жизнедеятельности и/или повреждения, наносимого постоянно действующими вредными факторами внешней среды [1, 75]. Наиболее весомым аргументом в пользу первой концепции является ограниченное число делений, которые способны совершать соматические клетки («лимит Хейфлика»). В качестве механизма отслеживания числа делений предлагается уменьшение длины концевых участков хромосом — теломер [6]. Впервые гипотезу «маргинотомии» выдвинул российский ученый Алексей Матвеевич Оловников [7], предположив также существование специализированной ферментативной системы, поддерживающей длину теломерной ДНК в нестареющих клетках. Во второй концепции стохастического процесса ведущую позицию занимает свободнорадикальная теория старения, основные положения которой были сформулированы Денхамом Харманом в 1956 г. [4, 36, 49, 50, 55]. Эта теория исходит из предположения, что старение представляет собой прогрессирующий деструктивный процесс, инициированный свободными радикалами кислорода [50]. За последующие 60 лет накоплен огромный экспериментальный материал, подтверждающий участие свободных радикалов в старении.

В клетках образование активированных кислородных метаболитов (АКМ) наблюдается в митохондриях, пероксисомах, микросомах, эндоплазматическом ретикулуме, при активации ферментативных систем [NAD(P)H-оксидазы, ксантинооксидаза, NO-синтазы и др.]. Первичными

продуктами активации кислорода являются анион-радикал кислорода (O_2^- , «супероксидный анион-радикал») [64], пероксид водорода (H_2O_2) и NO -радикал ($NO\cdot$) [35, 84]. В последующем взаимодействуя между собой и с ионами металлов переменной валентности, эти первичные формы АКМ образуют другие высокореакционные соединения, такие как гидроксильный радикал ($\cdot OH$), пероксинитрит ($ONOO^-$), органические радикалы ($RO\cdot$, RO_2) и гидропероксиды ($ROOH$). В большинстве соматических клеток выделяют три главных источника АКМ: митохондрии, пероксисомы и мембранные $NAD(P)H$ -оксидазы [28, 31, 54]. Мы не будем рассматривать экзогенные источники АКМ, такие как радиация, ультрафиолетовый свет, поллютанты табачного дыма, ограничиваясь только эндогенными механизмами активации кислорода и защиты от АКМ.

Митохондрии

В большинстве клеток млекопитающих митохондрии являются основным потребителем молекуллярного кислорода (до 95 %), при этом они часто выступают и главными внутриклеточными производителями АКМ, образующимися в результате функционирования как дыхательной цепи, так и митохондриальных оксидоредуктаз. Применение различных ингибиторов и субстратов окисления позволяет идентифицировать в составе митохондрий не менее 10 ферментов и структурных элементов, способных синтезировать АКМ. Наиболее эффективными участками наработки O_2^- в митохондриях являются комплекс I дыхательной цепи [$NADH$:убихиноноксидоредуктаза, КФ 7.1.1.2,

систематическое название « $NADH$:убихиноноредуктаза (H^+ -транслоцирующая)»] и комплекс III (убихинол-цитохром c -оксидоредуктаза, КФ 7.1.1.8, систематическое название «хинол-цитохром c -редуктаза»), рис. 1.

Комплекс I — первое звено окислительного фосфорилирования в митохондриях, у млекопитающих он включает 45 полипептидов общей молекулярной массой около 970 кДа, семь белков комплекса кодируются митохондриальной ДНК [104]. В состав $NADH$ -дегидрогеназного комплекса входят один флавиновый мононуклеотид, восемь железосерных кластеров и несколько белков, связывающих коэнзим Q . Некоторые исследователи считают, что в нормальных условиях комплекс I цепи является главным источником образования O_2^- в митохондриях [104]. В основе такого мнения лежит факт существенного снижения продукции органеллами анион-радикала кислорода под действием некоторых ингибиторов комплекса I. Максимальная продукция O_2^- наблюдается в условиях индукции обратного транспорта электронов в комплексе I — в частности, в условиях гипоксии [43, 91]. Значительная часть АКМ попадает в матрикс, где индуцирует повреждение митохондриальной ДНК. У человека 13 генов митохондриальной ДНК кодируют белки дыхательной цепи и АТР-сintéзного комплекса (7 — комплекса I; 1 — комплекса III; 3 — комплекса IV и 2 — комплекса V) [72], поэтому ее мутации могут вызывать нарушения работы электрон-транспортной цепи, которые в свою очередь могут приводить к усилению продукции АКМ [15]. Структурные нарушения митохондрий

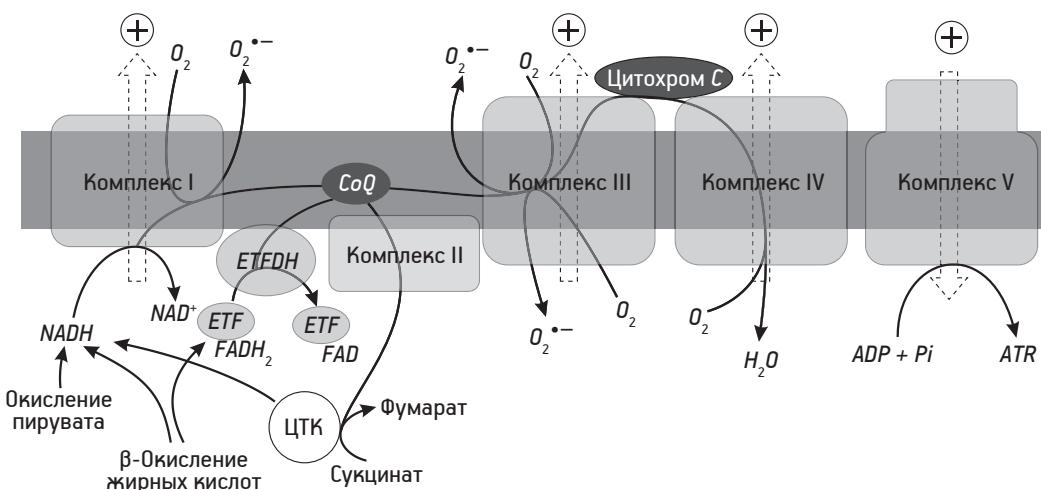


Рис. 1. Главные участки образования O_2^- в дыхательной цепи митохондрий; ЦТК — цикл трикарбоновых кислот, ETFDH — дегидрогеназа электрон-переносящего флавопротеина (ETF-дегидрогеназа)

выявлены при многих возрастзависимых патологиях [24, 43, 110].

Большая часть митохондриального $O_2^{\cdot-}$ трансформируется в H_2O_2 в результате реакции дисмутации, катализируемой марганцевой изоформой СОД (*Mn*-СОД) [55]. С возрастом содержание фермента снижается, что может быть одной из причин усиления продукции АКМ [43]. В экспериментах на дрожжах, червях и муахах, показано, что гиперэкспрессия *Mn*-СОД или медь-цинковой СОД (*Cu,Zn*-СОД) увеличивает продолжительность жизни [98]. Нокаутные по *Mn*-СОД мыши живут только 10–18 дней после рождения, у них выявляются кардиомиопатия, поражения печени и нервной системы [52]; имитаторы СОД и каталазы в 2–3 раза повышали продолжительность жизни таких мышей. У гетерозиготных по *Mn*-СОД мышей чаще развивались онкологические заболевания, однако продолжительность жизни не изменялась [106], а у мышей с гиперэкспрессией митохондриальной каталазы и *Cu,Zn*-СОД она увеличивалась [13, 98]. Все это свидетельствует о токсичном действии митохондриальных АКМ. Исследование продукции $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 митохондриями сердца и почек у разных видов млекопитающих (мыши, хомяки, крысы, кролики, свиньи и коровы) выявило обратную взаимосвязь продукции АКМ и максимальной продолжительности жизни [56], что хорошо подтверждает свободнорадикальную теорию старения. Физические нагрузки и ограничение энергетической ценности питания позволяют снизить митохондриальную продукцию $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 , что положительно сказывается на качестве жизни [111]. При этом, вероятно, критическим моментом является не скорость генерации АКМ в митохондриях, а скорость их утилизации: так, митохондрии сердца голых землекопов (грызунов с чрезвычайно высокой продолжительностью жизни, более 30 лет), при одинаковой с митохондриями мышей интенсивностью продукции H_2O_2 , обладали в 5 раз большей способностью утилизировать H_2O_2 [67]. Для снижения метаболических и токсических эффектов митохондриального пула АКМ разработана серия антиоксидантов с направленным на митохондрии действием [4, 68, 88, 96].

Пероксисомы

Наряду с митохондриями, в клетках млекопитающих пероксисомы являются основными потребителями O_2 , который используется различными оксидазами для отщепления атомов водорода от не-

которых органических субстратов (RH_2) с образованием пероксида водорода: $RH_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$.

В последующем H_2O_2 служит для окисления фенолов, формальдегида, этанола и других соединений. В гепатоцитах пероксисомы утилизируют 20 % кислорода и продуцируют 35 % внутриклеточного пероксида водорода [108]. Пероксисомы также содержат ксантиноксидоредуктазу и индуцибельную NO-синтазу, которые являются потенциальными источниками $O_2^{\cdot-}$ и NO^{\cdot} [31, 40]: ксантиноксидоредуктаза, ключевой фермент метаболизма пуринов, в оксидазной форме продуцирует $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 , а также может восстанавливать окислы азота с образованием NO -радикалов; индуцибельная NO-синтаза использует L-аргинин как донор для синтеза NO^{\cdot} , при нехватке L-аргинина может переносить электроны на O_2 с образованием $O_2^{\cdot-}$. Помимо ферментов, генерирующих АКМ, пероксисомы содержат много каталазы и глутатионпероксидазы, поэтому рассматриваются как важный регулятор редокс-баланса в клетках [40, 73]. В пероксисомах имеется около 20 ферментов, принимающих участие в окислительном метаболизме клетки (табл. 1).

С возрастом содержание каталазы в пероксисомах снижается, что может быть связано с ингибированием белка *REX5* (*peroxin 5*), отвечающего за импорт фермента в пероксисомы [71]. Возрастные нарушения функций пероксисом могут являться причиной развития возрастных патологий [62, 71].

NAD(P)H-оксидазы

Мембранные *NAD(P)H*-оксидазы (*Nox1* — *Nox5*, *DUOX1* и *DUOX2*) специализированы на продукции АКМ, которые необходимы для защиты от инвазии микроорганизмов и вирусов, а также регуляции многих клеточных функций [16, 20, 99]. При этом *Nox1*, *Nox2*, *Nox3* и *Nox5* синтезируют $O_2^{\cdot-}$, а *Nox4* и двойные оксидазы *DUOX1* и *DUOX2* имеют пероксидазный домен и преимущественно продуцируют H_2O_2 [99]. Содержание и функции разных изоформ *NAD(P)H*-оксидаз в клетках и тканях существенно различаются (табл. 2). Физиологическая роль изоформ *NAD(P)H*-оксидаз различна. В этом плане наиболее изученной является *Nox2*, которая экспрессируется, главным образом, в фагоцитах (нейтрофилы, моноциты, макрофаги), однако также выявляется во многих других клетках:

Таблица 1

**Пероксисомальные ферменты, продуцирующие и ингибирующие АКМ
[31, 40, 108]**

Синтез АКМ		Ингибирование АКМ	
фермент	форма АКМ	фермент	форма АКМ
Ацил-КоА-оксидаза	H_2O_2	Каталаза	H_2O_2
Уратоксидаза	H_2O_2	Глутатионпероксидаза	H_2O_2
Оксидаза D-аминокислот	H_2O_2	<i>Mn</i> -СОД	$O_2^{\cdot-}$
Оксидаза пипеколовой кислоты	H_2O_2	<i>Cu,Zn</i> -СОД	$O_2^{\cdot-}$
Оксидаза D-аспартата	H_2O_2	Пероксиредоксин 5	$ROOH$
Саркозиноксидаза	H_2O_2		
Оксидазы L-альфа-гидроксикислот	H_2O_2		
Полиаминоксидаза	H_2O_2		
Ксантинооксидаза	$O_2^{\cdot-}, H_2O_2$		
Индукционная NO-синтаза	$NO^{\cdot}, O_2^{\cdot-}$		

B-лимфоцитах, кардиомиоцитах, гепатоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, нейронах и др. *NADPH*-оксидаза фагоцитирующих клеток является ферментативным комплексом, состоящим из шести компонентов ($gp91^{phox}$, $p22^{phox}$, $p47^{phox}$, $p67^{phox}$, $p40^{phox}$ и $Rac1/2$) и специализированным на восстановлении молекулярного кислорода с образованием $O_2^{\cdot-}$ в реакции: $NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + 2O_2^{\cdot-} + H^+$. До 90 % кислорода, потребляемого в процессе развития метаболического «взрыва» стимулированными нейтрофилами млекопитающих, может расходоваться на образование анион-радикала кислорода, вторичными продуктами восстановления которого являются пероксид водорода и хлорноватистая кислота. Образование АКМ *Nox2* необходимо для микробицдного действия, а также регуляции иммунного ответа.

С возрастом наблюдается развитие хронического провоспалительного состояния, что характеризуется повышенным уровнем циркулирующих цитокинов: *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-13*, *IL-18*, С-РБ, интерферонов α и β , *TNF* [37, 48, 66]. Для

данного состояния в 2000 г. был введен термин «inflamm-aging» [17]. Как известно, воспаление представляет собой процесс, возникающий в ответ на повреждение или действие патогенного раздражителя, проявляющийся в реакциях, направленных на устранение продуктов и агентов повреждения, и приводящий к максимальному восстановлению в зоне повреждения. При переходе воспаления в хроническую форму начинает проявляться его деструктивное действие в отношении клеток и тканей собственного организма [84]. Причинами развития возрастного провоспалительного состояния могут служить клеточное старение и хромо-

Таблица 2

Свойства и функции изоформ *NAD(P)H*-оксидаз человека

Изоформа	Молекулярная масса, кДа/длина, а. к. о.	Хромосомная локализация	Преимущественная локализация в организме	Функция	Вспомогательные компоненты
<i>Nox1</i>	64,9/564	Xq22.1	Толстая кишка	Сигналинг	<i>p22, NOXO1, NOXA1</i>
<i>Nox2</i>	65,3/570	Xp21.1–p11.4	Фагоциты	Неспецифический иммунитет	<i>p22, p47, p67, p40, Rac1/2</i>
<i>Nox3</i>	64,9/568	6q25.3	Орган слуха	Синтез отолитов	<i>p22, NOXO1, NOXA1</i>
<i>Nox4</i>	66,9/578	11q14.3	Почки, кровеносные сосуды	Регуляция деления клеток	<i>p22</i>
<i>Nox5</i>	84,7/747	15q23	Яички, лимфоидная система	Сигналинг	Ионы Ca^{2+}
<i>DUOX1</i>	177,2/1551	15q21.1	Щитовидная железа	?	<i>DUOXA1, DUOXA2, ионы Ca^{2+}</i>
<i>DUOX2</i>	175,4/1548	15q21.1	Так же	Синтез T3/T4	<i>DUOXA1, DUOXA2, ионы Ca^{2+}</i>

Примечание. В случае *Nox1*, *Nox3*, *Nox4*, *Nox5*, *DUOX1* и *DUOX2* обозначения каталитической субъединицы и всего ферментного комплекса совпадают; в случае *NADPH*-оксидазы фагоцитирующих клеток термином «*Nox2*» обозначают как весь ферментный комплекс, так и цитохром b_{558} , представляющий собой гетеродимер каталитической субъединицы $gp91^{phox}$ и регуляторной субъединицы $p22^{phox}$ (в таблице приведены сведения о субъединице $gp91^{phox}$); а. к. о. — аминокислотные остатки.

сомнная нестабильность, нарушение иммунитета, повышенная продукция АКМ, висцеральное ожирение, низкая физическая активность, нарушения проницаемости ЖКТ [36, 38, 41, 84, 101]. Возрастное снижение синтеза эпифизарного гормона мелатонина может вносить вклад в провоспалительное смещение иммунитета [80]. Уменьшение активности аутофагии, удаляющей инфламмасомы, также способствует развитию воспалительного процесса [84]. Формирующееся при старении провоспалительное состояние может служить причиной возникновения возраст-ассоциированных патологий [12, 27, 37, 41, 101], а также активировать NAD(P)H-оксидазы [84]. Препараты (аспирин, рапамицин, ресвератрол и метформин), которые сегодня предлагаются и активно изучаются на предмет профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, обладают выраженным противовоспалительным свойством [80].

С генетически обусловленным отсутствием или дисфункцией основных компонентов *Nox2* связано развитие редкого (в среднем 1:200 000–1:250 000 новорожденных) наследственного заболевания — хронического гранулематоза; медиана продолжительности жизни страдающих им пациентов составляет 30–40 лет, больные погибают от вызванных каталазопозитивными бактериями и грибами инфекций и их осложнений [12, 16]. Функциональная активность гранулоцитов крови пациентов не изменена — не страдает ни фагоцитоз, ни хемотаксис, ни дегрануляция, однако лейкоциты больных хроническим гранулематозом не способны к развитию дыхательного «взрыва» с образованием анион-радикала кислорода. Развитие хронического гранулематоза связано с дефектами генов, кодирующими *gr91^{phox}* (2/3 случаев), *ρ47^{phox}* (20 % случаев), *ρ22^{phox}* и *ρ67^{phox}* (по 5 % случаев), *ρ40^{phox}* (1 случай), патология проявляется снижением или полным отсутствием ферментативной активности NAD(P)H-оксидазы. Ген *CYBB*, кодирующий субъединицу *gr91^{phox}*, наследуется как рецессивный, спаянный с полом, поэтому болезнь поражает, главным образом, мальчиков [16]. В последние годы появляется всё больше данных о неинфекционных «гипервоспалительных» осложнениях хронического гранулематоза: так, в гранулёмах зачастую не выявляется инфекционный агент. Эта парадоксальная ситуация объясняется деструкцией опосредованных АКМ сигнальных механизмов, связанных, главным образом, с нарушением процессов разрешения воспаления — ухудшением деградации фагоцитированного материала, в том числе

апоптозных телец, дисбалансом внутриклеточной регуляции (функционирование ионных каналов, экспрессия про- и противовоспалительных цитокинов и иммунных рецепторов, синтез медиаторов воспаления и др.). Фагоциты больных хроническим гранулематозом даже в отсутствие стимуляторов синтезируют большие количества провоспалительных цитокинов.

Важное значение в понимании физиологической и патологической роли NAD(P)H-оксидаз имеют исследования на животных с ингибированием или гиперэкспрессией отдельных изоформ этих ферментов [95]. Дефицит по *Nox1*, которая в наибольшей степени экспрессирована в эпителии кишечника, не сказывался на морфогенезе животных, хотя они были более подвержены развитию колитов [95]. Вместе с тем, нокаутные по *Nox1* мыши были более устойчивы к действию канцерогена [57]. Дефекты компонентов *Nox2* у мышей хорошо моделируют хронический гранулематоз человека; как и у людей, у животных развивались бактериальные инфекции, от которых они, в конечном итоге, погибали [90]. У мышей, нокаутных по *Nox2*, наблюдали гипервоспалительное состояние, сопровождающееся повышенной инфильтрацией нейтрофилов в ткани и высоким содержанием в крови *TNF-α*, *IL-6* и интерферона *1β* [85].

В наибольшей степени *Nox3* экспрессирована во внутреннем ухе и отвечает за вестибулярный аппарат и поддержание баланса [102]. Снижение ее активности сопровождается нарушениями балансировки и пространственной ориентации. У нокаутов по *ρ22^{phox}*, регуляторной субъединице *Nox3*, наблюдали нарушения как балансировки, так и иммунного ответа [81]. В эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов *Nox4* является главной изоформой, регулирующей тонус сосудов и ангиогенез [29]. Ингибирование *Nox4* у мышей, дефицитных по апо *E* и нокаутных по рецепторам к АПНП, снижало формирование атеросклеротических бляшек [27, 45, 105]. Продолжительность жизни нокаутных по *Nox4* мышей была несколько снижена, но достоверно не отличалась от такой для дикого типа [46]. Изоформа *Nox5* имеет уникальный механизм активации, которая происходит в результате конформационного изменения в ответ на повышение концентрации ионов *Ca²⁺* и не требует участия вспомогательных белков [69]. У нокаутов по *ρ22^{phox}* значительно снижена активность *Nox1*, *Nox2* и *Nox4*, но не изменена активность *Nox5* [103]. У мышей и крыс *Nox5* не выявляется [95, 102].

Высокая экспрессия двойных оксидаз *DUOX1* и *DUOX2* наблюдается в клетках щитовидной железы, где они участвуют в синтезе тиреоидных гормонов тироксина и трийодтиронина [99, 113]. Несмотря на высокую гомологичность (77 % аминокислотных остатков) и сходство действия двойных оксидаз, их экспрессия и регуляторная роль в тканях различны [89, 99]; развитие гипотиреоза преимущественно связывают с мутациями в гене *DUOX2* [10]. Ингибирование активности *DUOX1* и *DUOX2* у мышей не сказывалось на пренатальном развитии, однако после рождения их масса тела была существенно меньше таковой у нормальных животных. После 2–3 мес у таких животных развивались различные патологии, и они погибали [93].

Редокс-чувствительная сигнальная система *Keap1/Nrf2/ARE*

Сегодня известно около 20 редокс-чувствительных факторов транскрипции, многие из которых (*p53*, *Nrf2*, *p21*, *FoxO* и другие) в той или иной степени вовлечены в механизмы антиоксидантной защиты [21]. Среди этих факторов особое место занимает *Nrf2* (*nuclear E2-related factor 2*), регулирующий экспрессию генов, содержащих в своих промоторах антиоксидант-респонсивный элемент *ARE* (*antioxidant respons(iv)e element*, 5'-A/GTGAC/*TnnnGCA/G-3'*) [2, 76]. В клетках *Nrf2* находится под постоянным контролем репрессорного белка *Keap1* (*Kelch-like ECH associating protein 1*), являющегося своеобразным молекулярным «сенсором» изменения внутриклеточного редокс-баланса. Неразрывная связь этих молекулярных структур позволяет объединить их в единую редокс-чувствительную сигнальную систему *Keap1/Nrf2/ARE*, главным назначением которой является поддержание внутреннего редокс-баланса.

Nrf2 контролирует экспрессию около 500 генов, среди которых можно выделить две большие группы: гены, кодирующие антиоксидантные ферменты (гемоксигеназа-1, глутатионпероксидаза 2, глутаматцистеинлигаза, глутатионредуктаза, тиоредоксинредуктаза и др.) и ферменты II фазы детоксикации ксенобиотиков [глутатион-S-трансферазы *A*, *M*, *P*, *NAD(P)H*:хиноноксидоредуктаза 1, *NRH*:хиноноксидоредуктаза 2, *UDP*-глюкуронозилтрансферазы *A* и *B* и др.] [22, 23, 39]. Посредством регуляции экспрессии генов каталитической (*GCLC*) и регулятор-

ной (*GCLM*) субъединиц глутаматцистеинлигазы, ключевого фермента синтеза глутатиона, *Nrf2* регулирует уровень внутриклеточного глутатиона [32, 103]. Противовоспалительная активность *Nrf2* связана с ингибированием активации *NF-κB*, запускающего синтез провоспалительных цитокинов [103]. Биологическая важность системы *Keap1/Nrf2/ARE*, регулирующей внутриклеточный редокс-баланс, определяется тем, что она контролирует активность целого ряда редокс-чувствительных метаболических процессов с участием фосфатаз и киназ, а также факторов транскрипции.

С возрастом транскрипционная активность *Nrf2* снижается, что приводит к уменьшению экспрессии контролируемых им генов [14, 89, 113]. Сравнение содержания *Nrf2* в печени у молодых (2–5 мес) и старых (24–28 мес) крыс показало его двукратное уменьшение у старых животных, также у старых крыс на 35 % было снижено содержание глутатиона, содержание глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, в 2 раза увеличена концентрация карбонильных групп в белках; наиболее существенно (в 5 раз) был снижен уровень хиноноксидоредуктазы [14, 92]. Содержание глутатиона и субъединиц глутаматцистеинлигазы у старых животных повышалось после внутрибрюшинной инъекции липоевой кислоты [14]. В ответ на физическую нагрузку экспрессия *Nrf2* у молодых животных не изменялась, в то время как у старых снижалась [10, 103]. Сравнительный анализ общего содержания *Nrf2* в клетках и тканях у молодых и старых животных не выявляет различий [51], то есть основной путь деградации *Nrf2* посредством связывания с *Keap1* с последующим убиквитинированием не изменяется. Сегодня механизмы возрастного снижения транскрипционной активности *Nrf2* не совсем понятны, это может быть повышенная экспрессия негативных регуляторов *Nrf2*, таких как *Bach1*, *Bach2* и *p53*, или его эпигенетическая репрессия, а также изменение транспорта в ядро [42, 89, 93, 100, 103]. В любом случае такие процессы ведут к нарушению редокс-регуляции в клетках и их старению [26, 28]. Активаторы и ингибиторы *Nrf2* широко применяют при терапии возраст-ассоциированных патологий [22, 32, 76, 109].

У нокаутированных по *Nrf2* мышей (*Nrf2*^{-/-}) не наблюдается существенных отклонений как при рождении, так и в период созревания по сравнению с животными дикого типа (*Nrf2*^{+/+}). Однако после 20 нед жизни у мышей с генотипом *nrf2*^{-/-}

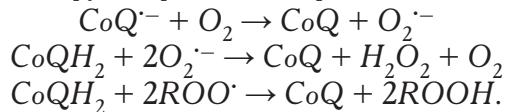
наблюдается высокая смертность от различных болезней, животные более чувствительны к гепатотоксическому действию ацетаминофена, а также к индуцированным блеомицином, бутилгидрокситолуолом и гипероксией повреждениям лёгких. С возрастом у нокаутов появляются кожные отёки и язвы, воспаления глаз и аутоиммунный глюмурулонефрит, нарастает анемия (предположительно за счёт уменьшения устойчивости эритроцитов к окислительным повреждениям), всё это сопровождается нервными расстройствами (нарушения ориентации, дрожание, сонливость, частые приступы) [33]. Данные изменения более выражены у самок, поэтому их средняя продолжительность жизни составляет около 30 нед, тогда как самцов-нокаутов — 70 нед. Более драматичная картина наблюдается при гиперэкспрессии *Nrf2* у нокаутов по *Keap1*: эти животные погибают в первые 20 дней после рождения от гиперкератоза [86]. Следует отметить, что *Nrf2* тесно взаимодействует с другими белками семейства CNC *bZip* (*Nrf1*, *Nrf3*, *Bach1*, *Bach2*), которые могут компенсировать его нехватку. В частности, двойные нокауты по *Nrf1* и *Nrf2* погибают от развития окислительного стресса на стадии эмбриона [61].

Коэнзим Q

Убихинолы (коэнзим Q) являются универсальными жирорастворимыми антиоксидантами, состоящими из бензохинонового кольца и изопреноидной цепи, которая содержит от 6 до 10 звеньев: 6 — у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, 7 — у полукустарника *Crucianella maritima*, 8 — у *E. coli*, 9 и 10 — у мышей и 10 — у человека (CoQ_{10}) [30]. Важнейшая функция CoQ_{10} — участие в работе электрон-транспортной цепи митохондрий, где он, окисляясь и восстанавливаясь (рис. 2), переносит электроны с комплексов I и II на комплекс III. Кроме того, он стабилизирует комплексы I и III, препятствует открытию мембранных пор и выходу цитохрома C, индуцирующего апоптоз. CoQ_{10} также содержится в клеточных мембранах

и ЛПНП, где выступает ингибитором свободнорадикального окисления липидов и восстановителем витаминов E и C.

Окисляясь и восстанавливаясь в процессе транспорта электронов в митохондриях, убихинол может образовывать семихиноновые радикалы ($\text{CoQ}^{\cdot-}$), способные восстанавливать молекулярный кислород с образованием $\text{O}_2^{\cdot-}$, при этом убихинол может восстанавливать анион-радикал кислорода и другие органические радикалы:



Таким образом, в митохондриях коэнзим Q является как одним из главных прооксидантов, так и важным антиоксидантом [112].

С возрастом содержание CoQ_{10} в клетках и тканях уменьшается [14, 51]. У мышей снижение концентрации CoQ_9 и CoQ_{10} наблюдается уже в среднем возрасте (12–15 мес) по сравнению с молодыми животными (6 мес). В молодом возрасте уровень CoQ_{10} поддерживается посредством его синтеза, в котором участвует 10 ферментов, кодируемых генами *COQ*. Считается, что мутации в этих генах являются причиной снижения содержания CoQ_{10} как в старости, так и при некоторых патологиях [100]. Для предотвращения возрастного уменьшения концентрации CoQ_{10} предлагается его экзогенное введение, однако проблемой становится низкая всасываемость CoQ_{10} в ЖКТ, поэтому приходится применять высокие дозы. В экспериментальных исследованиях получен хороший результат по введению водорастворимой композиции CoQ_{10} в видеnanoэмulsionii с диаметром частиц 52 нм на основе растворителя, включающего глицерин и жирные кислоты [100].

Аутофагия

К механизмам антиоксидантной защиты также можно причислить системы устранения повреждений, вызванных АКМ. К ним относятся системы репарации ядерной ДНК (фотолиаза, сиртуины

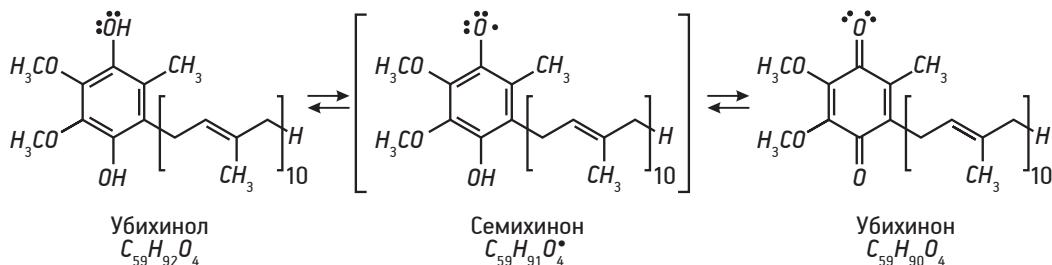


Рис. 2. Окислительно-восстановительные трансформации CoQ_{10}

и др.) [107] и плазматической мембраны (*Se*-зависимая глутатионпероксидаза гидропероксидов фосфолипидов), убиквитин-протеасомная система, а также аутофагия [19, 65]. Аутофагия (от древнегреч. αὐτός — сам и φαγεῖν — есть) служит основным катаболическим процессом удаления из клеток агрегированных белков, поврежденных органелл и внутриклеточных патогенов [3, 70, 109]. Филогенетический анализ позволяет говорить о том, что аутофагия сопровождала появление эукариот на Земле и является древнейшим механизмом поддержания клеточного гомеостаза и защиты от патогенной инвазии [78]. Выделяют макроаутофагию (формирование фагофора с двойной изолирующей мембраной, захватывающего внутриклеточные структуры для слияния с лизосомами), микроаутофагию (захват содержимого цитоплазмы путем инвагинации мембраны лизосом) и шаперон-опосредованную аутофагию [поврежденные молекулы доставляются белками-шаперонами посредством лизосомального рецептора *LAMP2A* (*lysosomal-associated membrane protein 2A*)], рис. 3. Макроаутофагия может быть неселективной, когда определенная область цитоплазмы окружается мембраной, или селективной, направленной на удаление белковых агрегатов (агрефагия), поврежденных митохондрий (митофагия), пероксисом (пексофагия), эндоплазматического ретикулума (ретикулофагия), секреторных гранул (кринофагия), липидных вакуолей (липофагия), а также различных внутриклеточных патогенов, бактерий и вирусов (ксенофагия) [26, 70, 109]. Главным механизмом поддержания клеточного гомеостаза является макроаутофагия, которую в последующем мы будем называть просто аутофагией.

Интенсивность аутофагии зависит от наличия и выраженности индукторов, к которым могут относиться как внутренние (нехватка питательных веществ, наличие поврежденных органелл, денатурировавших белков и их агрегатов, окислительный, метаболический или токсический стресс), так и внешние (например, рапамицин, интерферон γ или витамин D_3) [70]. После воздействия выраженного стимула аутофагия индуцируется в течение 1 ч, однако через 24 ч процесс тормозится [19, 82]. Важным внутриклеточным «выключателем»

неселективной аутофагии является белковый комплекс *mTORC1* (*mammalian target of rapamycin complex 1*), который регулируется рядом киназ, таких как *AMPK* (*AMP-activated protein kinase*, поддерживает активность *mTORC1* и отвечает на энергетическое голодание — недостаток АТР), *ULK1* (*unc-51 like autophagy activating kinase 1*, ингибирует *mTORC1* и усиливает аутофагию при нехватке аминокислот), *PI3K* (*phosphoinositide 3-kinase*, активирует *mTORC1* в ответ на действие факторов роста) [8, 82, 87]. Исследования на клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* позволили выделить 35 необходимых для аутофагии генов, которые объединили в общую группу *Atg* (*Autophagy-related genes*). Многие аналоги дрожжевых белков *Atg* выявлены у млекопитающих, однако исследования показывают, что в процессы аутофагии в той или иной степени вовлекается более 100 белков, поэтому его полная картина крайне запутана и не вполне понятна.

Защитная функция аутофагии при окислительном стрессе заключается не только в ее роли «чистильщика», удаляющего из клеток потенциально опасные источники АКМ (митофагия, пексофагия), а также токсичные продукты окислительного стресса (агрефагия, липофагия). Посредством аутофагии элиминируются димеры *Keap1*, в результате чего повышается транскрипционная активность *Nrf2* [33, 76]. Посредством митофагии удаляются поврежденные митохондрии [26]. Аутофагия также ока-

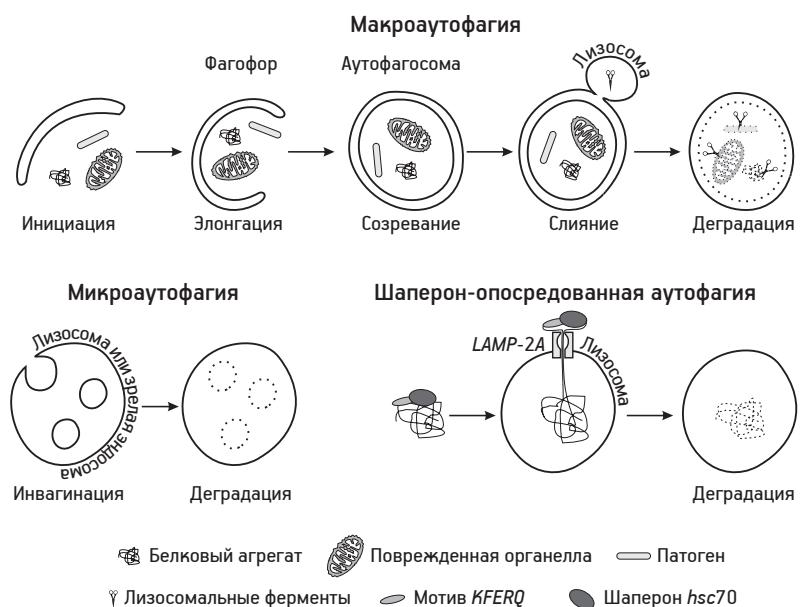


Рис. 3. Основные типы аутофагии

зывает противовоспалительное действие за счет разрушения в макрофагах и нейтрофилах белковых структур — инфламмасом, запускающих воспалительный процесс [26]. Это позволяет рассматривать аутофагию как важный элемент антиоксидантной защиты. Сегодня положительный эффект применения активаторов и ингибиторов аутофагии выявлен при многих заболеваниях, что открывает новое направление борьбы с возрастными патологиями [13, 82]. Ингибитор *mTORC1* рапамицин рассматривается как перспективный препарат в борьбе со старением [80]. Однако следует отметить, что сегодня ученые находятся только на начальном этапе поиска способов и средств эффективного управления сложными процессами аутофагии.

Неоднозначна роль аутофагии при опухолевых процессах, — считается, что она защищает опухолевые клетки в условиях гипоксии и является одной из причин химиорезистентности [19]. В многочисленных исследованиях показано, что в опухолевых клетках повышена продукция АКМ, которые рассматриваются как важный регулятор их метаболизма [47]. На разных стадиях прогрессии злокачественного новообразования роль АКМ и окислительного стресса различна. На начальном этапе онкогенеза АКМ дестабилизируют геном и индуцируют мутации, что может быть причиной опухолевой трансформации клеток. Так, ультрафиолетовый свет является одной из важнейших причин меланомы кожи [5], а поллютанты табачного дыма — бронхогенной карциномы [58]. В дальнейшем повышенный уровень генерации АКМ необходим опухолевым клеткам для активной пролиферации и защиты в условиях гипоксии. Исследования применения антиоксидантных препаратов для профилактики и лечения онкологических заболеваний дают очень противоречивые результаты. В этом случае ингибирование эндогенных механизмов антиоксидантной защиты (система *Keap1/Nrf2/ARE* и аутофагия) может подавлять рост опухоли и ее метастазирование [88].

С возрастом активность аутофагии снижается, хотя причины этого во многом неясны [9, 13]. Важным регулятором аутофагии является транскрипционный фактор *p53*, который активирует *mTORC1*. Повышенная экспрессия *p53* при окислительном стрессе и его выход в цитоплазму ингибирует аутофагию [34, 59]. Исследования на дрожжах, муахах (*Drosophila melanogaster*) и червях (*Caenorhabditis elegans*) показали увеличение продолжительности жизни при активации ауто-

фагии [97, 109], в том числе вследствие подавления активности ее важного регулятора *mTORC1* [44, 112]. У трансгенных мышей с гиперэкспрессией *Atg5* была снижена масса тела, средняя продолжительность жизни повышена на 17,2 %, фибробласты более устойчивы к окислительным повреждениям [25]. Напротив, продолжительность жизни нокаутных по генам аутофагии *Atg*, *Atg7* и *FIP200* мышей была меньше, чем у животных дикого типа, у них наблюдали нейродегенеративные нарушения [11, 13, 53]. Ряд мутаций в генах аутофагии ассоциирован с заболеваниями у человека (атаксия, спастическая параплегия, синдром Вичи, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, Крона, Педжета, Хантингтона и др.) [79]. Недостаточность аутофагии представляется одним из ключевых элементов этиопатогенеза нейродегенеративных заболеваний [8, 77]. Конечным этапом аутофагии является деградация материала аутофагосом влизосомах, содержание и активность которых с возрастом также снижается [83]. Посредством электронной микроскопии в клетках старых животных показано повышение содержания аутофагосом, что указывает на незаконченность процессов аутофагии [47]. Возрастное снижение активности аутофагии может являться причиной накопления пигmenta старения липофусцина, телец Леви и амилоидных бляшек при болезнях Паркинсона и Альцгеймера, а также уменьшения мышечной массы [8, 18, 74].

Сиртуины

Сиртуины (*SIRT*, *silent information regulator*) — семейство эволюционно консервативных NAD-зависимых белков, обладающих деацетилазной или ADP-рибозилтрансферазной активностью. Сиртуины найдены во многих организмах, от бактерий до млекопитающих, они вовлечены в регуляцию важных клеточных процессов и метаболических путей, при этом их последовательности достаточно консервативны. В ядрах дрожжей содержится один сиртуин (*SIRT2*), у дрозофилы — два (*SIRT1* и *SIRT4*), в клетках млекопитающих выявляется семь сиртуинов (*SIRT1–SIRT7*), табл. 3.

Сиртуины регулируют активность многих ферментов и факторов транскрипции, таких как *FOXO* (*forkhead box O*), *Ku70*, *p53*, *NF-κB*, *PPARγ* (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*), *PGC-1α* (*PPARγ* co-activator 1α) [63, 94].

Посредством ингибирования транскрипционной активности онкогенного белка *p53*, *SIRT1* препятствует опухолевой трансформации клеток [107]. Митохондриальные *SIRT3*, *SIRT4*, *SIRT5* важны для защиты клеток с интенсивным метаболизмом, таких как нейроны и кардиомиоциты [4, 79]. Противовоспалительная активность сиртуинов связана с ингибированием *NF-κB*. Посредством активации фактора транскрипции *FOXO* сиртуины усиливают синтез ряда белков (СОД, каталаза, металлотионеины и другие) и тем самым повышают устойчивость к стрессу [63]. Ядерные сиртуины (*SIRT1*, *SIRT6*, *SIRT7*), деацетилируя гистоны по остаткам лизина, способствуют конденсации хроматина и выключению ненужных генов, они также участвуют в устраниении повреждений ДНК. Митохондриальный сиртуин *SIRT3* посредством деацетилирования ингибирует продукцию O_2^- на I и III комплексах дыхательной цепи, а также активирует *Mn*-СОД и синтез глутатиона [18]. Показано, что *SIRT1*, *SIRT2* и *SIRT6* повышают транспорт *Nrf2* в ядро и усиливают антиоксидантную защиту клеток [94]. Кроме того, *SIRT5* увеличивает активность *Mn,Zn*-СОД, *SIRT6* ингибирует *NF-κB* и оказывает противовоспалительный эффект, *SIRT7* локализуется в ядрашках и регулирует транскрипцию рибосомальной ДНК [94]. Хотя нет убедительных свидетельств возрастного изменения содержания сиртуинов, предполагается, что в условиях окислительного стресса ядерные сиртуины переключаются на восстановление ДНК и начинают активироваться ненужные гены.

Заключение

Какой бы концепции старения ни придерживаться, считая его либо генетически запрограммированным, либо стохастическим процессом (результатом накопления повреждений), в любом случае многочисленные исследования показывают возрастное смещение редокс-баланса в сторону окислительного стресса [34]. Вместе с тем, механизмы старения остаются во многом непонятными, большинство исследователей рассматривают активированные кислородные метаболиты как токсические деструктивные молекулы и связывают старение с накоплением поврежденных молекул и структур. При этом активированные кислородные метаболиты являются важными внутри- и межклеточными регуляторами, поэтому существует мнение, что старение связано с нарушением редокс-регуляции [97] и истощением восстановительных компонентов [44]. В любом случае, развитие окислительного стресса при старении является важной причиной многих возраст-ассоциированных расстройств и заболеваний. Поэтому антивозрастная (*anti-aging*) терапия должна включать механизмы коррекции редокс-баланса в клетках, тканях и целом организме.

Литература

- Воёиков В.Л. Биофизико-химические аспекты старения и долголетия // Успехи геронтол. 2002. Т. 3. № 9. С. 261–275.
- Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушкин А.В. и др. Лабиринты регуляции *Nrf2* // Биохимия. 2017. Т. 82. № 5. С. 757–767.
- Зенков Н.К., Чечушкин А.В., Кожин П.М. и др. Растительные фенолы и аутофагия // Биохимия. 2016. Т. 81. № 4. С. 429–447.

Таблица 3

Сиртуины млекопитающих [60]

Сиртуин	Клеточная локализация	Активность	Роль в старении клетки и организма
<i>SIRT1</i>	Ядро, цитоплазма	Деацетилаза, <i>ADP</i> -рибозилтрансфераза	Увеличение продолжительности жизни, репарация ДНК, арест клеточного цикла, старение клетки
<i>SIRT2</i>	Цитоплазма	Деацетилаза	Регуляция клеточного цикла
<i>SIRT3</i>	Митохондрии	Деацетилаза	Функционирование митохондрий, однокарнуклеотидные полиморфизмы столетних, окислительный стресс
<i>SIRT4</i>	Митохондрии	Деацетилаза, <i>ADP</i> -рибозилтрансфераза	Окисление жирных кислот, апоптоз
<i>SIRT5</i>	Митохондрии	Деацетилаза, демалонилаза, десукцинилаза	Окисление жирных кислот, окислительный стресс
<i>SIRT6</i>	Ядро (хроматин)	Деацетилаза, <i>ADP</i> -рибозилтрансфераза	Увеличение продолжительности жизни, репарация ДНК, стабильность генома, поддержание длины теломер
<i>SIRT7</i>	Ядрашки	Деацетилаза	Эпигенетическая регуляция, стрессоустойчивость, апоптоз

4. Кольтовер В.К. Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно-биологическим механизмам // Изв. АН (серия «Химия»). 2010. № 1. С. 37–42.
5. Кочергин И.А., Захарова М.Н. Роль аутофагии при нейродегенеративных заболеваниях // Нейрохимия. 2016. Т. 33. № 1. С. 12–24.
6. Максимов В.Н., Малютина С.К., Орлов П.С. и др. Длина теломер лейкоцитов как маркер старения и фактор риска развития возрастзависимых заболеваний у человека // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 5. С. 702–708.
7. Оловников А.М. Принцип маргнитомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. 1971. Т. 201. № 6. С. 1496–1499.
8. Пупышев А.Б., Короленко Т.А., Тихонова М.А. Терапевтическая мишень торможения нейродегенерации: аутофагия // Журн. высш. нерв. деят. 2016. Т. 66. № 5. С. 515–540.
9. Чаплыгина А.В., Векшин Н.Л. Липофусцин и митохондриальный пероксидазный фосфат в органах молодых и взрослых крыс // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 2. С. 197–202.
10. Ahmed S.M., Luo L., Namani A. et al. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation // Biochim. Biophys. Acta Molec. Basis Dis. 2017. Vol. 1863. № 2. P. 585–597.
11. Anamika, Khanna A., Acharjee P. et al. Mitochondrial SIRT3 and neurodegenerative brain disorders // J. Chem. Neuroanat. 2019. Vol. 95. P. 43–53.
12. Arnold D.E., Heimall J.R. A review of chronic granulomatous disease // Adv. Ther. 2017. Vol. 34. № 12. P. 2543–2557.
13. Barbosa M.C., Grosso R.A., Fader C.M. Hallmarks of aging: An autophagic perspective // Front. Endocr. (Lausanne). 2018. Vol. 9. P. 790.
14. Barcelos I.P., Haas R.H. CoQ10 and aging // Biology (Basel). 2019. Vol. 8. № 2. P. E28.
15. Barcelos I.P., Troxell R.M., Graves J.S. Mitochondrial dysfunction and multiple sclerosis // Biology (Basel). 2019. Vol. 8. № 2. P. E37.
16. Barroso-Vilares M., Logarinho E. Chromosomal instability and pro-inflammatory response in aging // Mech. Ageing Dev. 2019. Vol. 182. P. 111–118.
17. Belarbi K., Cuvelier E., Destee A. et al. NADPH oxidases in Parkinson's disease: a systematic review // Molec. Neurodegener. 2017. Vol. 12. № 1. P. 84.
18. Bell E.L., Guarente L. The SirT3 divining rod points to oxidative stress // Molec. Cell. 2011. Vol. 42. № 5. P. 561–568.
19. Beyfuss K., Hood D.A. A systematic review of p53 regulation of oxidative stress in skeletal muscle // Redox Rep. 2018. Vol. 23. № 1. P. 100–117.
20. Breitenbach M., Rinnerthaler M., Weber M. et al. The defense and signaling role of NADPH oxidases in eukaryotic cells: Review // Wien. Med. Wochenschr. 2018. Vol. 168. № 11–12. P. 286–299.
21. Bryan H.K., Olayanju A., Goldring C.E., Park B.K. The Nrf2 cell defence pathway: Keap1-dependent and -independent mechanisms of regulation // Biochem. Pharmacol. 2013. Vol. 85. № 6. P. 705–717.
22. Cai S.J., Liu Y., Han S., Yang C. Brusatol, an NRF2 inhibitor for future cancer therapeutic // Cell Biosci. 2019. Vol. 9. P. 45.
23. Catanzaro E., Calcabrini C., Turrini E. et al. Nrf2: a potential therapeutic target for naturally occurring anticancer drugs? // Expert Opin. Ther. Targets. 2017. Vol. 21. № 8. P. 781–793.
24. Chen C., Turnbull D.M., Reeve A.K. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease — cause or consequence? // Biology (Basel). 2019. Vol. 8. № 2. P. E38.
25. Cipolla C.M., Lodhi I.J. Peroxisomal dysfunction in age-related diseases // Trends Endocr. Metab. 2017. Vol. 28. № 4. P. 297–308.
26. Condello M., Pellegrini E., Caraglia M., Meschini S. Targeting autophagy to overcome human diseases // Int. J. molec. Sci. 2019. Vol. 20. № 3. P. E725.
27. Craige S.M., Kant S., Reif M. et al. Endothelial NADPH oxidase 4 protects apoE^{-/-} mice from atherosclerotic lesions // Free Radic. Biol. Med. 2015. Vol. 89. P. 1–7.
28. Davalli P., Mitic T., Caporali A. et al. ROS, cell senescence, and novel molecular mechanisms in aging and age-related diseases // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016. Vol. 2016. P. 3565127.
29. De Deken X., Miot F. DUOX defects and their roles in congenital hypothyroidism // Methods molec. Biol. 2019. Vol. 1982. P. 667–693.
30. De Groot P.M., Wu C.C., Carter B.W., Munden R.F. The epidemiology of lung cancer // Transl. Lung Cancer Res. 2018. Vol. 7. № 3. P. 220–233.
31. Deori N.M., Kale A., Maurya P.K., Nagotu S. Peroxisomes: role in cellular ageing and age related disorders // Biogerontology. 2018. Vol. 19. № 5. P. 303–324.
32. Deshmukh P., Unni S., Krishnappa G., Padmanabhan B. The Keap1-Nrf2 pathway: promising therapeutic target to counteract ROS-mediated damage in cancers and neurodegenerative diseases // Biophys. Rev. 2017. Vol. 9. № 1. P. 41–56.
33. Dodson M., Redmann M., Rajasekaran N.S. et al. KEAP1-NRF2 signalling and autophagy in protection against oxidative and reductive proteotoxicity // Biochem. J. 2015. Vol. 469. № 3. P. 347–355.
34. Dröge W. Oxidative stress and ageing: is ageing a cysteine deficiency syndrome? // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2005. Vol. 360. № 1464. P. 2355–2372.
35. Ewald C.Y. Redox signaling of NADPH oxidases regulates oxidative stress responses, immunity and aging // Antioxidants (Basel). 2018. Vol. 7. № 10. P. E130.
36. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty // Nat. Rev. Cardiol. 2018. Vol. 15. № 9. P. 505–522.
37. Flynn M.G., Markofski M.M., Carrillo A.E. Elevated inflammatory status and increased risk of chronic disease in chronological aging: Inflamm-aging or inflamm-inactivity? // Aging Dis. 2019. Vol. 10. № 1. P. 147–156.
38. Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // Nat. Rev. Endocr. 2018. Vol. 14. № 10. P. 576–590.
39. Francisqueti-Ferron F.V., Ferron A.J.T., Garcia J.L. et al. Basic concepts on the role of nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) in age-related diseases // Int. J. molec. Sci. 2019. Vol. 20. № 13. P. E3208.
40. Fransen M., Lismont C. Peroxisomes and cellular oxidant/antioxidant balance: Protein redox modifications and impact on inter-organelle communication // Subcell. Biochem. 2018. Vol. 89. P. 435–461.
41. Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaping in age-related diseases // Seminars Immunol. 2018. Vol. 40. P. 17–35.
42. Giordano S., Darley-Usmar V., Zhang J. Autophagy as an essential cellular antioxidant pathway in neurodegenerative disease // Redox Biol. 2014. Vol. 2. P. 82–90.
43. Giorgi C., Marchi S., Simoes I.C.M. et al. Mitochondria and reactive oxygen species in aging and age-related diseases // Int. Rev. Cell. molec. Biol. 2018. Vol. 340. P. 209–344.
44. Go Y.M., Jones D.P. Redox theory of aging: implications for health and disease // Clin. Sci. (London). 2017. Vol. 131. № 14. P. 1669–1688.
45. Grasberger H. Defects of thyroidal hydrogen peroxide generation in congenital hypothyroidism // Molec. Cell. Endocr. 2010. Vol. 322. № 1–2. P. 99–106.
46. Grasberger H., De Deken X., Mayo O.B. et al. Mice deficient in dual oxidase maturation factors are severely hypothyroid // Molec. Endocr. 2012. Vol. 26. № 3. P. 481–492.
47. Hansen M., Rubinsztein D.C., Walker D.W. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms // Nat. Rev. molec. Cell. Biol. 2018. Vol. 19. № 9. P. 579–593.

48. Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks // Int. J. molec. Sci. 2019. Vol. 20. № 5. E1223.
49. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Geront. 1956. Vol. 11. N 3. P. 298–300.
50. Harman D. The free radical theory of aging // Antioxid. Redox Signal. 2003. Vol. 5. № 5. P. 557–561.
51. Hernandez-Camacho J.D., Bernier M., Lopez-Lluch G., Navas P. Coenzyme Q₁₀ supplementation in aging and disease // Front. Physiol. 2018. Vol. 9. P. 44.
52. Indo H.P., Yen H.C., Nakanishi I. et al. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging // J. clin. Biochem. Nutr. 2015. Vol. 56. № 1. P. 1–7.
53. Jo D.S., Cho D.H. Peroxisomal dysfunction in neurodegenerative diseases // Arch. Pharm. Res. 2019. Vol. 42. № 5. P. 393–406.
54. Koju N., Taleb A., Zhou J. et al. Pharmacological strategies to lower crosstalk between nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and mitochondria // Biomed. Pharmacother. 2019. Vol. 111. P. 1478–1498.
55. Koltover V.K. Free radical timer of aging: from chemistry of free radicals to systems theory of reliability // Curr. Aging Sci. 2017. Vol. 10. № 1. P. 12–17.
56. Ku H.H., Brunk U.T., Sohal R.S. Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species // Free Radic. Biol. Med. 1993. Vol. 15. № 6. P. 621–627.
57. Langbein H., Brunssen C., Hofmann A. et al. NADPH oxidase 4 protects against development of endothelial dysfunction and atherosclerosis in LDL receptor deficient mice // Europ. Heart J. 2016. Vol. 37. № 22. P. 1753–1761.
58. Lawrence R.E., Zoncu R. The lysosome as a cellular centre for signalling, metabolism and quality control // Nat. Cell Biol. 2019. Vol. 21. № 2. P. 133–142.
59. Lee D.E., Bareja A., Bartlett D.B., White J.P. Autophagy as a therapeutic target to enhance aged muscle regeneration // Cells. 2019. Vol. 8. № 2. P. E183.
60. Lee S.H., Lee J.H., Lee H.Y., Min K.J. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging // BMB Rep. 2019. Vol. 52. № 1. P. 24–34.
61. Liu-Smith F., Jia J., Zheng Y. UV-Induced molecular signaling differences in melanoma and non-melanoma skin cancer // Adv. exp. Med. Biol. 2017. Vol. 996. P. 27–40.
62. Lozhkin A., Vendrov A.E., Pan H. et al. NADPH oxidase 4 regulates vascular inflammation in aging and atherosclerosis // J. molec. Cell. Cardiol. 2017. Vol. 102. P. 10–21.
63. Martel J., Ojcius D.M., Ko Y.F. et al. Antiaging effects of bioactive molecules isolated from plants and fungi // Med. Res. Rev. 2019. Vol. 39. № 5. P. 1515–1552.
64. McCord J.M., Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein) // J. biol. Chem. 1969. Vol. 244. № 22. P. 6049–6055.
65. Mrakovic M., Frohlich L.F. p53-Mediated molecular control of autophagy in tumor cells // Biomolecules. 2018. Vol. 8. № 2. P. E14.
66. Müller L., Di Benedetto S., Pawelec G. The immune system and its dysregulation with aging // Subcell. Biochem. 2019. Vol. 91. P. 21–43.
67. Munro D., Baldy C., Pamenter M.E., Treberg J.R. The exceptional longevity of the naked mole-rat may be explained by mitochondrial antioxidant defenses // Aging Cell. 2019. Vol. 18. № 3. P. e12916.
68. Murphy M.P. Investigating mitochondrial radical production using targeted probes // Biochem. Soc. Trans. 2004. Vol. 32. Pt. 6. P. 1011–1014.
69. Murray D., Mirzayans R., McBride W.H. Defenses against pro-oxidant forces - Maintenance of cellular and genomic integrity and longevity // Radiat. Res. 2018. Vol. 190. № 4. P. 331–349.
70. Nakamura S., Yoshimori T. Autophagy and longevity // Molec. Cells. 2018. Vol. 41. № 1. P. 65–72.
71. Nakano Y., Longo-Guess C.M., Bergstrom D.E. et al. Mutation of the *Cyba* gene encoding p22^{phox} causes vestibular and immune defects in mice // J. clin. Invest. 2008. Vol. 118. № 3. P. 1176–1185.
72. Nilsson M.I., Tarnopolsky M.A. Mitochondria and aging: The role of exercise as a countermeasure // Biology (Basel). 2019. Vol. 8. № 2. P. E40.
73. Nordgren M., Fransen M. Peroxisomal metabolism and oxidative stress // Biochimie. 2014. Vol. 98. P. 56–62.
74. Ong A.L.C., Ramasamy T.S. Role of Sirtuin1-p53 regulatory axis in aging, cancer and cellular reprogramming // Ageing Res. Rev. 2018. Vol. 43. P. 64–80.
75. Paffenholz R., Bergstrom R.A., Pasutto F. et al. Vestibular defects in head-tilt mice result from mutations in Nox3, encoding an NADPH oxidase // Genes Dev. 2004. Vol. 18. № 5. P. 486–491.
76. Paladino S., Conte A., Caggiano R. et al. Nrf2 pathway in age-related neurological disorders: Insights into microRNAs // Cell. Physiol. Biochem. 2018. Vol. 47. № 5. P. 1951–1976.
77. Palmeira C.M., Teodoro J.S., Amorim J.A. et al. Mito-hormesis and metabolic health: The interplay between ROS, cAMP and sirtuins // Free Radic. Biol. Med. 2019. Vol. 141. P. 483–491.
78. Papadopoli D., Boulay K., Kazak L. et al. mTOR as a central regulator of lifespan and aging // F1000Res. 2019. Vol. 8. P. 998. pii: F1000 Faculty Rev-998. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17196.1> (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31316753>)
79. Parodi-Rullan R.M., Chapa-Dubocq X.R., Javadov S. Acetylation of mitochondrial proteins in the heart: The role of SIRT3 // Front. Physiol. 2018. Vol. 9. P. 1094.
80. Piskovatska V., Strilbytska O., Koliada A. et al. Health benefits of anti-aging drugs // Subcell. Biochem. 2019. Vol. 91. P. 339–392.
81. Prior K.K., Leisegang M.S., Josipovic I. et al. CRISPR/Cas9-mediated knockout of p22^{phox} leads to loss of Nox1 and Nox4, but not Nox5 activity // Redox Biol. 2016. Vol. 9. P. 287–295.
82. Pyo J.O., Yoo S.M., Ahn H.H. et al. Overexpression of Atg5 in mice activates autophagy and extends lifespan // Nat. Commun. 2013. Vol. 4. P. 2300.
83. Rajendran R., Garva R., Krstic-Demonacos M., Demonacos C. Sirtuins: molecular traffic lights in the crossroad of oxidative stress, chromatin remodeling, and transcription // J. Biomed. Biotechnol. 2011. Vol. 2011. P. 368276.
84. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V. et al. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. P. 586.
85. Rezende F., Schurmann C., Schutz S. et al. Knock out of the NADPH oxidase Nox4 has no impact on life span in mice // Redox Biol. 2017. Vol. 11. P. 312–314.
86. Rodic S., Vincent M.D. Reactive oxygen species (ROS) are a key determinant of cancer's metabolic phenotype // Int. J. Cancer. 2018. Vol. 142. № 3. P. 440–448.
87. Rubinsztein D.C., Mariño G., Kroemer G. Autophagy and aging // Cell. 2011. Vol. 146. № 5. P. 682–695.
88. Sanada F., Taniyama Y., Muratsu J. et al. Source of chronic inflammation in aging // Front. Cardiovasc. Med. 2018. Vol. 5. P. 12.
89. Schmidlin C.J., Dodson M.B., Madhavan L., Zhang D.D. Redox regulation by NRF2 in aging and disease // Free Radic. Biol. Med. 2019. Vol. 134. P. 702–707.
90. Schürmann C., Rezende F., Kruse C. et al. The NADPH oxidase Nox4 has anti-atherosclerotic functions // Europ. Heart J. 2015. Vol. 36. № 48. P. 3447–3456.
91. Scialò F., Fernández-Ayala D.J., Sanz A. Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling: Potential roles in health and disease // Front. Physiol. 2017. Vol. 8. P. 428.
92. Shih P.H., Yen G.C. Differential expressions of antioxidant status in aging rats: the role of transcriptional factor Nrf2 and MAPK signaling pathway // Biogerontology. 2007. Vol. 8. № 2. P. 71–80.

93. Silva-Palacios A., Ostolga-Chavarria M., Zazueta C., Konigsberg M. Nrf2: Molecular and epigenetic regulation during aging // Ageing Res. Rev. 2018. Vol. 47. P. 31–40.
94. Singh C.K., Chhabra G., Ndiaye M.A. et al. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling // Antioxid. Redox Signal. 2018. Vol. 28. № 8. P. 643–661.
95. Sirokmany G., Donko A., Geiszt M. Nox/DuoX family of NADPH oxidases: Lessons from knockout mouse models // Trends Pharmacol. Sci. 2016. Vol. 37. № 4. P. 318–327.
96. Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Y.N. et al. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1787. № 5. P. 437–461.
97. Sohal R.S., Orr W.C. The redox stress hypothesis of aging // Free Radic. Biol. Med. 2012. Vol. 52. № 3. P. 539–555.
98. Son J.M., Lee C. Mitochondria: multifaceted regulators of aging // BMB Rep. 2019. Vol. 52. № 1. P. 13–23.
99. Szanto I., Pusztaszeri M., Mavromati M. H₂O₂ metabolism in normal thyroid cells and in thyroid tumorigenesis: Focus on NADPH oxidases // Antioxidants (Basel). 2019. Vol. 8. № 5. P. E126.
100. Takahashi M., Takahashi K. Water-soluble CoQ10 as a promising anti-aging agent for neurological dysfunction in brain mitochondria // Antioxidants (Basel). 2019. Vol. 8. № 3. P. E61.
101. Tarafdar A., Pula G. The role of NADPH oxidases and oxidative stress in neurodegenerative disorders // Int. J. molec. Sci. 2018. Vol. 19. № 12. P. E3824.
102. Touyz R.M., Anagnostopoulou A., Rios F. et al. NOX5: Molecular biology and pathophysiology // Exp. Physiol. 2019. Vol. 104. № 5. P. 605–616.
103. Tu W., Wang H., Li S. et al. The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases // Aging Dis. 2019. Vol. 10. № 3. P. 637–651.
104. Urra F.A., Munoz F., Lovy A., Cardenas C. The mitochondrial complex(I)ty of cancer // Front. Oncol. 2017. Vol. 7. P. 118.
105. Van Der Vliet A., Danyal K., Heppner D.E. Dual oxidase: a novel therapeutic target in allergic disease // Brit. J. Pharmacol. 2018. Vol. 175. № 9. P. 1401–1418.
106. Van Remmen H., Ikeda Y., Hamilton M. et al. Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging // Physiol. Genomics. 2003. Vol. 16. № 1. P. 29–37.
107. Vazquez B.N., Thackray J.K., Serrano L. Sirtuins and DNA damage repair: SIRT7 comes to play // Nucleus. 2017. Vol. 8. № 2. P. 107–115.
108. Walker C.L., Pomatto L.C.D., Tripathi D.N., Davies K.J.A. Redox regulation of homeostasis and proteostasis in peroxisomes // Physiol. Rev. 2018. Vol. 98. № 1. P. 89–115.
109. Weichhart T. mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: A mini-review // Gerontology. 2018. Vol. 64. № 2. P. 127–134.
110. Weidling I., Swerdlow R.H. Mitochondrial dysfunction and stress responses in Alzheimer's disease // Biology (Basel). 2019. Vol. 8. № 2. P. E39.
111. Wong H.S., Dighe P.A., Mezera V. et al. Production of superoxide and hydrogen peroxide from specific mitochondrial sites under different bioenergetic conditions // J. biol. Chem. 2017. Vol. 292. № 41. P. 16804–16809.
112. Wong S.Q., Kumar A.V., Mills J., Lapierre L.R. Autophagy in aging and longevity // Hum. Genet. 2019. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02031-7>
113. Zhang H., Davies K.J.A., Forman H.J. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging // Free Radic. Biol. Med. 2015. Vol. 88. Pt. B. P. 314–336.

Поступила в редакцию 22.08.2019

После доработки 13.10.2019

Принята к публикации 25.10.2019

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 1. P. 10–22

N. K. Zenkov¹, P. M. Kozhin¹, A. V. Chechushkov¹, N. V. Kandalintseva², G. G. Martinovich³,
E. B. Menshchikova¹

OXIDATIVE STRESS IN AGING

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, 2 Timakova str., Novosibirsk 630117,
e-mail: lemen@centercem.ru; ² Novosibirsk State Pedagogical University, 28 Viluyskaya str., Novosibirsk 630126;

³ Belarusian State University, 4 Nezavisimosti av., Minsk 220030, Belarus

The free-radical theory of aging, advanced more than 50 years ago by D. Harman, remains popular today. The review analyzes age-related changes in the main endogenous mechanisms of reactive oxygen species (ROS) production and antioxidant defense mechanisms. With age, ROS generation by mitochondria, peroxisomes, and NAD(P)H oxidases is enhanced, while the transcriptional activity of the important system Keap1/Nrf2/ARE maintaining redox balance decreases. In old animals, autophagy activity is also low, which removes damaged organelles and aggregated structures from cells. The age-related shift of the redox balance towards oxidative stress can cause the development of age-associated neurodegenerative, autoimmune and inflammatory pathologies.

Key words: reactive oxygen species, antioxidants, aging