

©В.А. Приходько, С.В. Оковитый, 2024

ФЕНОМЕН СТАРЕЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, КЛЕТОЧНЫЕ И ТКАНЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ

В.А. ПРИХОДЬКО¹, С.В. ОКОВИТЫЙ^{1, 2}¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Аннотация. По мере увеличения ожидаемой продолжительности жизни мирового населения все большую актуальность приобретают медико-биологические аспекты старения как организма в целом, так и отдельных органов. Цель обзора – обобщить литературные данные о многочисленных механизмах и факторах старения печени на различных уровнях организации живых систем. В первой части обзора рассмотрены молекулярно-генетические, клеточные и тканевые изменения, происходящие в печени в ходе ее естественного старения.

Ключевые слова: старение, печень, болезни печени, геронтология, молекулярно-генетические механизмы, клеточные механизмы старения печени.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Приходько В.А., Оковитый С.В. Феномен стареющей печени. Часть 1: молекулярно-генетические, клеточные и тканевые механизмы.

Терапия. 2024; 10(9): 152–162.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.9.152-162>

152

PHENOMENON OF AGING LIVER. PART I: MOLECULAR-GENETIC, CELLULAR, AND TISSUE MECHANISMS

PRIKHODKO V.A.¹, OKOVITYI S.V.^{1, 2}¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia²Saint Petersburg State University

Abstract. As the life expectancy of the world's population increases, the medical and biological aspects of aging of both the body as a whole and individual organs are becoming increasingly important. The aim of the review is to summarize the literature data on numerous mechanisms and factors of liver aging at various levels of organization of living systems. The first part of the review contains information concerning molecular-genetic, cellular, and tissue changes that occur in liver during its natural aging.

Key words: aging, liver, liver diseases, gerontology, molecular genetic mechanisms, cellular mechanisms of liver aging.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Phenomenon of aging liver. Part I: Molecular-genetic, cellular, and tissue mechanisms.

Therapy. 2024; 10(9): 152–162.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.9.152-162>

ВВЕДЕНИЕ

Последняя четверть XX в. и начало XXI в. отмечены старением населения развитых и развивающихся государств благодаря улучшению качества жизни и совершенствованию систем здравоохра-

нения. Медианный возраст мирового населения с 1975 по 2020 г. увеличился с 21,9 до 30,9 года, а в наиболее развитых регионах превысил 40 лет [1]. Департамент по экономическим и социальным вопросам ООН предсказывает удвоение численности людей старшей возрастной группы (> 65 лет)

во всем мире уже в первой половине XXI в. — с 761 млн в 2021 г. до 1,6 млрд к 2050 г. [2].

Демографические тенденции в России в этом аспекте отражают общемировые. По данным Федеральной службы государственной статистики, с 2005 по 2022 г. доля людей старше трудоспособного возраста в нашей стране возросла с 20,4 до 24%, а к 2046 г. достигнет 27%. Наиболее значимыми причинами смерти в нашей стране стабильно остаются заболевания, имеющие прямую ассоциацию со старением, — болезни системы кровообращения (43,8%) и злокачественные новообразования (14,6%) [3].

Под старением понимают естественный процесс накопления изменений в клетках, тканях, органах и системах организма в течение его жизни, который приводит к необратимой утрате ими своей морфологии и функций, снижению общей жизнеспособности организма, его адаптационных и репродуктивных возможностей. В последней четверти XX в. было сформировано современное представление о физиологическом (нормальном) и патологическом (преждевременном) старении. Последнее отличается ускоренным темпом возникновения возрастных изменений и их выраженной неоднородностью в различных системах и органах, сопровождаясь более ранним развитием ассоциированных с возрастом заболеваний [4].

Предложены две классические группы теорий, объясняющих причины и механизмы старения.

1. Стохастические теории рассматривают старение как следствие накопления случайных нарушений на молекулярно-клеточном уровне, причинами которых могут быть ошибки матричных процессов (транскрипции, трансляции), воздействие конечных продуктов гликирования и активных форм кислорода (АФК) [4].

2. Генетические теории трактуют старение и смерть как эволюционно сформировавшиеся явления, предопределенные генетическим кодом организма через ограниченность способности клеток к делению и их программируемую гибель (апоптоз).

Интегративные теории предполагают ускорение генетически детерминированного процесса старения по мере накопления случайных ошибок и повреждений клеток. Консенсус экспертного сообщества в отношении как самого понятия, так и теорий старения в настоящее время не достигнут [4].

Для процесса старения характерна гетеротропность: возрастные изменения различных тканей и органов человека формируются с различной скоростью. В первую очередь страдают наиболее энергозависимые системы, среди которых нервная, мышечная и эндокринная. Печень подвергается изменениям относительно медленно, однако в связи с общим старением населения наблюда-

ется увеличение распространенности заболеваний этого органа, ассоциированных с возрастом, включая неалкогольную жировую (метаболически ассоциированную жировую) и алкогольную болезни (АБП), лекарственные поражения печени (ЛПП) и гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) [5, 6]. Понимание механизмов и закономерностей старения печени необходимо не только для разработки эффективных подходов к диагностике и лечению ее заболеваний, но и для оценки влияния состояния этого органа на кинетику и динамику препаратов любых фармакотерапевтических групп.

В настоящем обзоре рассмотрены основные молекулярно-генетические, клеточные и системные признаки старения печени, а также особенности старения отдельных клеточных популяций органа.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Повреждение ДНК и геномная нестабильность

Под геномной (генетической) нестабильностью понимают аномально высокую частоту изменений структуры генома и нарушение его естественной репарации. Причины этого явления включают случайные ошибки репликации, протекание спонтанных реакций гидролиза, апуринизации и дезаминирования ДНК, ее окисление активными формами кислорода и азота, а также дефицит или угнетение активности репаративных систем [7]. Повреждения ДНК накапливаются с возрастом, а также усугубляются в условиях оксидативного стресса (ОС), хронического воспаления и контакта с экзогенными физическими, химическими и биологическими генотоксикантами [7].

Следствие геномной нестабильности — накопление генных мутаций и хромосомных перестроек, нарушение цитокинеза и формирование аномалий кариотипа. Систематический обзор Sagan A. et al. показал, что скорость накопления соматических мутаций у млекопитающих обратно коррелирует с продолжительностью жизни и, по-видимому, выступает ведущим фактором старения всех органов и систем [7]. В печени молодого взрослого человека число полиплоидных гепатоцитов находится на уровне 15–20%, а к 60 годам может достигать 50%, из которых до четверти приходится на октаплоидные клетки [8]. Хотя полиплоидизация гепатоцитов и обеспечивает дупликацию и защиту их генетической информации, она также сопряжена с риском патологического мультиполярного митоза и, таким образом, опухолевого перерождения [9].

Укорочение теломер

Теломеры — концевые участки хромосом, которые состоят из некодирующей линейной ДНК, представленной множественными tandemными повто-

рами. Такие повторы могут неверно интерпретироваться системой репарации как внутрипечечные разрывы, поэтому концы теломер защищены белковым комплексом шелтерином (телосомой). Утрата шелтерина при старении приводит к нарушению третичной структуры (распечатыванию) теломеры, распознаванию ее репараторными ферментами и в конечном итоге к остановке клеточного цикла или образованию мутантных клеток. Кроме этого, шелтерин регулирует активность теломеразы — обратной транскриптазы, удлиняющей теломеры путем добавления новых tandemных повторов [10]. Некоторые компоненты шелтерина, такие как репрессор-активатор-1 (RAP1), при диссоциации от теломер стареющих клеток способны напрямую активировать провоспалительные сигнальные пути ядерного фактора- κ B (NF- κ B) [11].

Теломеры защищают линейные хромосомы эукариот от сшивки внутри самих себя, слияния с другими хромосомами и разрушения нуклеазами, обеспечивая полную и корректную репликацию ДНК. Однако ДНК-полимеразы не способны полностью реплицировать концы линейных молекул ДНК, что вызывает уменьшение длины теломер в результате каждого деления клетки. Этот феномен носит название проблемы концевой недорепликации и лежит в основе важнейшего механизма клеточного старения — укорочения теломер. Именно это явление обуславливает наличие у эукариотических клеток репликативного предела (предела Хейфлика), по достижении которого клетка, как правило, подвергается апоптозу. Работа теломераз позволяет некоторым типам клеток (половым, стволовым, опухолевым) сохранять длину теломер, тем самым «обходя» предел Хейфлика, однако здоровые взрослые соматические клетки лишены этой возможности [10].

Укорочение теломер по мере старения характерно в том числе для клеток печени, что подтверждено в исследованиях на мышах [12], крысах [13] и людях различного возраста, не имевших патологии этого органа на момент смерти [14]. Средняя скорость укорочения теломер в гепатоцитах оценивается в 55 пар оснований в год, что близко к значениям, полученным для эпителиоцитов пищевода и толстой кишки. Однако время полного обновления ткани печени на несколько порядков превышает таковое для слизистых пищевода и кишечника (более года против 3–7 дней). Этот факт позволил предположить сравнительно невысокую эффективность механизмов элонгации теломер в пролиферирующих гепатоцитах и печеночных клетках-предшественниках [14]. Позднее было установлено, что определяющий вклад в регенерацию печени вносит лишь небольшая часть гепатоцитов, способная к индукции теломеразы, а по мере старения их численность значительно сокращается [15, 16].

Эпигенетические изменения

Под эпигенетическими изменениями подразумевают наследуемые эффекты, опосредованные модификациями структуры генома, не затрагивающими нуклеотидную последовательность ДНК. Среди эпигенетических механизмов наиболее значимы метилирование и деметилирование цитозиновых оснований ДНК, модификации гистонов, ремоделирование хроматина, активность транскрипционных факторов и некодирующих РНК [17].

При старении наблюдаются тканеспецифические изменения профиля метилирования ДНК с гипер- или гипометилированием отдельных локусов и общей тенденцией к гипометилированию. Методом полногеномного секвенирования было выявлено, что в клетках печени мышей общий процент метилирования ДНК с возрастом сохраняет свои значения, но порядка 1% всех цитозингуаниновых (CpG) сайтов претерпевает различные изменения метилирования [17]. В числе первых им подвергаются гены, участвующие в регуляции процессов роста, дифференцировки и клеточной адгезии, тогда как в более поздние периоды жизни происходит эпигенетическая активация реакций апоптоза, а также репрессия цитохромов и транспортеров ксенобиотиков [17, 18]. Значительная доля возрастных изменений приходится на участки ДНК, ассоциированные с поддержанием геномной стабильности (диспергированные и tandemные повторы) [17].

У крыс дифференциальное метилирование в зависимости от возраста охватывает более 5% генома клеток печени с преимущественным вовлечением промоторов и тел генов, участвующих в обмене инсулина, углеводов и липидов [19]. Эпигенетический профиль стареющей печени у человека включает почти 9 тыс. дифференциально метилируемых CpG-сайтов, объединяемых в 75 геномных регионов [20]. В число генов, изменяющих свою экспрессию, входят многие эффекторы эпителиально-мезенхимального перехода и канцерогенеза. Наиболее интенсивно изменение метилома печени происходит в период до 60 лет, после чего существенно замедляется, что характерно и для многих других тканей [20].

В гепатоцитах грызунов по мере старения изменяются соотношение вариантов линкерного гистона H1, процент метилирования и ацетилирования коровых гистонов, структура ядерной ламины, а также схема позиционирования нуклеосом [21–25], что приводит к реорганизации хроматина. Как следствие, увеличиваются пространственная доступность и дерепрессия генов ряда регуляторов липидного обмена: рецепторов- α/γ , активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR α/γ), печеночного рецептора- $\chi\alpha$ (LXR α) и воспаления (NF- κ B, регуляторных факторов интерферона (IRF), Toll-подобного рецеп-

тора-4 (TLR4) [22, 26]. Другие гены, например фактор сывороточного ответа (SRF), необходимый в том числе для клеточной пролиферации, напротив, экранируются нуклеосомами и становятся недоступны для транскрипции [22].

Очаговая деконденсация гетерохроматина создает условия для мобилизации транспозонов, и это может вносить вклад в дестабилизацию генома клетки (см. далее) [26]. Дифференциальная реорганизация хроматина также может быть связана с приобретением клетками секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP) [28], характерного в том числе для гепатоцитов [29] и звездчатых клеток печени [30].

Еще один эпигенетический фактор старения — изменение активности малых (миРНК) и длинных некодирующих РНК (днкРНК) [31, 32]. У грызунов по мере старения повышается печеночная экспрессия миРНК-669с, -709, -93, -34а и -214, подавляющих экспрессию глутатион-S-трансфераз, цитохрома С, сиртуина-1 (SIRT1) и транскрипционных факторов SP1 и NRF2, которые необходимы для поддержания антиоксидантной защиты клетки [31]. По мере старения возрастает активность миРНК-29а, -29с, -195 и -497, что ассоциировано с угнетением ангиогенеза и пролиферации, в то время как миРНК-148-3р, -106b и -185, ингибирующие онкогенез, напротив, подвергаются репрессии [33]. Некоторые миРНК, например миРНК-122, способны напрямую вызывать полиплоидизацию гепатоцитов [34].

У мышей идентифицированы 28 днкРНК, экспрессия которых в ткани печени увеличивается с возрастом. Им соответствуют 42 белок-кодирующих гена, большая часть которых принимает участие в регуляции активности оксидоредуктаз, катаболизма липидов, обмена ретинола, гема, арахидоновой кислоты и эйкозаноидов [32]. Некоторые днкРНК лимфоцитарного происхождения, индуцируемые при старении, обладают противовоспалительной, антифибротической и антиапоптотической активностью [35]. Дифференциальная экспрессия может также быть характерна для других видов некодирующих РНК (малых ядерных и ядрышковых РНК) и транскриптов псевдогенов [36].

Изменения процессинга и метаболизма РНК

Нарушения процессинга и метаболизма РНК как промежуточного звена между транскрипцией и трансляцией играют ключевую роль в формировании измененного протеома стареющей клетки. Пути процессинга мРНК в ядре клетки включают 5'-кэпирование, сплайсинг, 3'-полиаденилирование, метилирование и редактирование. После процессинга так называемая зрелая мРНК выходит в цитоплазму, где может перемещаться, депонироваться, транслироваться и расщепляться. Все стадии процессинга и метаболизма любых видов РНК

(матричной, рибосомальной, транспортной) могут претерпевать изменения в ходе старения, однако в настоящий момент наибольший объем данных накоплен относительно роли альтернативного сплайсинга (АС) [37].

АС обеспечивает формирование из одного и того же первичного транскрипта (пре-мРНК) нескольких вариантов зрелых мРНК и, как следствие, экспрессию структурно и функционально различных белков, кодируемых одним геном. У человека АС подвергаются до 95% всех мультиэкзонных генов. Нарушения АС могут происходить вследствие изменений экспрессии и локализации белков-факторов сплайсинга, мутаций сайтов сплайсинга, дисфункции сплайсосомы, а также недостаточности систем контроля качества РНК [37].

Изменения процессинга РНК, связанные со старением, носят ткане- и клеткоспецифичный характер. Полногеномный анализ Wang K. et al. показал, что в ткани печени человека в процесс дифференциального сплайсинга по мере старения вовлекаются 263 гена [38]. В наибольшей степени для стареющей печени характерны такие аномалии процессинга РНК, как удержание интронов [39], пропуск экзонов, сквозное прочитывание и экспрессия транспозонов [40].

Удержание интронов влечет за собой трансляцию мутантного белка или (чаще) нонсенс-опосредованный распад мРНК и дефицит целевого белка [37]. В печени Klotho-мутантных мышей, подверженных ускоренному старению, были обнаружены более 100 локусов, претерпевающих дифференциальный АС в виде удержания интронов. Среди них преобладали гены, участвующие в процессах самого сплайсинга РНК (*Ddx5*), печеночного обмена глюкозы и липидов (*Sirt7*, *Acadm*, *Decr2*), гема и желчных кислот (*Cyp27a1*, *Hsd3b7*), а также в окислительно-восстановительных реакциях (*Acadm*, *Cyp27a1*, *Hsd3b7*) [39].

Пропуск экзонов в ткани печени в подавляющем большинстве случаев приводит к образованию дефектной мРНК и угнетению функции целевого белка [38]. Частота экспрессии транспозонов в клетках печени мышей увеличивается с возрастом [41] и демонстрирует прямую корреляцию с частотой удержания интронов и сквозного прочитывания [40]. Активация и экспрессия транспозонов, обусловленная в числе прочего реорганизацией хроматина и эпигенетическими изменениями, сопряжена с геномной нестабильностью, образованием двухцепочечных разрывов ДНК, утратой контроля над экспрессией онкогенов и подавлением онкосупрессоров. Феномен усиления соматической транспозиции лег в основу так называемой транспозонной теории старения и канцерогенеза [27].

В печени человека идентифицированы 88 РНК-связывающих белка (РСБ), участвующих в про-

цессинге и метаболизме РНК, претерпевающих дифференциальную экспрессию по мере старения, из которых более половины подвергается индукции. При этом не установлено прямой корреляции между наличием у того или иного РСБ онкогенной или онкосупрессорной активности и характером изменения его экспрессии. Таким образом, дифференциальный процессинг РНК в стареющих клетках печени может как обеспечивать некоторую степень их адаптации, так и способствовать опухолевой трансформации [42].

КЛЕТОЧНЫЕ И ТКАНЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Нарушения протеостаза

Протеостаз объединяет все процессы биосинтеза, процессинга, транспорта и деградации белков в клетке. По мере старения в клетках вследствие изменений генома и транскриптома, ошибок трансляции, оксидативного и нитрозативного стресса накапливаются мутантные, неправильно упакованные или ковалентно модифицированные (карбонилированные, окисленные, гликированные) белки [43]. Такие белки нестабильны и склонны к образованию межмолекулярных агрегатов, обладающих прямой цитотоксичностью за счет взаимодействия с цитоплазматической мембраной и органеллами клетки. Кроме этого, накопление дефектных белков и белковых агрегатов создает повышенную нагрузку на систему обеспечения протеостаза, расходует ее функциональные компоненты и тем самым косвенно способствует дестабилизации и неправильному пространственному сворачиванию (мисфолдингу) других белков [43].

Протеотоксический стресс в стареющих клетках печени вызывает снижение общей ферментативной активности, функции лизосом и интенсивности аутофагии. Уменьшение активности белков теплового шока (HSP, HSP70, HSP27, HSP90) увеличивает восприимчивость гепатоцитов к повреждающему действию токсических веществ, онкогенов и других стрессоров, а также снижает регенераторный потенциал печени [44]. Дефицит HSP также препятствует запуску универсального механизма поддержания клеточного гомеостаза и компенсации стресса эндоплазматического ретикулума, известного как ответ на неупакованные белки [45].

Многие белки, включая тубулин, кератины, различные киназы, HSP, p62, убиквитин и субъединицы протеасомы, образуют характерные эозинотельные включения, известные как тельца Мэллори. Хотя их наличие в гепатоцитах традиционно считается морфологическим маркером алкогольного поражения, они могут выявляться и при других патологиях печени. Пожилой возраст значительно повышает вероятность их формирования, которое, в свою очередь, ассоциировано с гиперэкспрессией маркеров старения p21 и p16 [46].

Нарушения протеолиза и аутофагии

Протеолиз aberrантных белков происходит путем убиквитин-протеасомной деградации либо аутофагии, которую подразделяют на микро-, макро- и шаперон-опосредованную аутофагию. По сравнению с некоторыми другими тканями, протеасомы в стареющей печени, по-видимому, медленнее теряют активность [47] и проявляют большую устойчивость к ОС [48], а экспрессия убиквитин-активирующих и убиквитин-конъюгирующих ферментов с возрастом может даже увеличиваться [49]. В то же время у пожилых крыс зафиксировано избирательное снижение пептидглютаминпептидгидролазной (каспазоподобной) активности коровой 20S-частицы протеасомы [50].

Основным типом аутофагии в гепатоцитах является макроаутофагия, своевременное осуществление которой необходимо для эффективного обмена всех видов питательных веществ, защиты клеток от воздействия химических стрессоров и регенерации ткани [51]. Ассоциированная со старением репрессия АМР-активируемой киназы (АМРК) нарушает формирование аутофагосомы, а накопление липофусцина в лизосомах снижает активность их ферментов. Протекающее параллельно уменьшение скорости митофагии создает условия для дальнейшего нарушения лизосомальной функции под влиянием ОС, что в совокупности приводит к выраженному снижению эффективности макроаутофагии [51].

Шаперон-опосредованная аутофагия ингибируется в стареющих клетках печени в результате уменьшения доступности HSP и репрессии лизосомального мембранного рецептора-2 (LAMP2), обеспечивающего интернализацию белок-шаперонового комплекса в лизосому [52]. Все виды селективной аутофагии (агре-, глико-, липо-, митофагия и др.), а также эндосомальная микроаутофагия, вероятно, также замедляются по мере старения [53, 54], но особенности протекания этих процессов в печени детально не изучены. Чувствительность клеток печени к регуляции интенсивности аутофагии под влиянием глюкагона и инсулина с возрастом уменьшается [55]. Недостаточность аутофагии усугубляет митохондриальную дисфункцию и ОС, способствуя развитию энергодефицита и жировой дистрофии гепатоцитов [51].

Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс

Митохондрии стареющих клеток печени, как и сами клетки, подвержены генетической нестабильности и нарушениям процессов жизнедеятельности, вызывающих постепенную утрату ими нормальной морфологии и функции [56]. При естественном старении снижаются экспрессия и активность комплексов электронтранспортной цепи, что затрагивает преимущественно ком-

плексы I, II и IV, с сопутствующим ингибированием аденозинтрифосфатсинтазы. Параллельно уменьшается потенциал митохондриальной мембраны, что при старении, в отличие от условий молодого организма, дополнительно увеличивает продукцию АФК. Митохондриальные и цитоплазматические антиоксидантные системы (глутатион, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталаза) при этом также находятся в состоянии репрессии и не справляются с нагрузкой [56].

ОС сопровождается неизбежным повреждением всех типов молекул и субклеточных структур [56]. Окислительные модификации и разрывы всех форм ДНК и РНК на фоне существующего угнетения систем репарации усиливают нестабильность митохондриального и клеточного генома, формируя порочный круг. Образующиеся в цитоплазматической мембране дефекты повышают ее пассивную проницаемость, вследствие чего нарушается водно-ионный гомеостаз, а также создаются условия для перегрузки клетки кальцием. Наконец, накопление поврежденных макромолекул, нарушения внутриклеточного сигналинга, хронический энергодефицит и выход проапоптотических белков из митохондриального матрикса запускают внутренний путь апоптоза клетки [56].

Для стареющих гепатоцитов характерно наличие неизмененного или сниженного количества крупных митохондрий (вплоть до так называемых мегамитохондрий) с включениями липофусцина в матриксе, признаками повреждения крист и мембран, на которых снижено число малатных транспортеров [57]. Биогенез митохондрий и митофагия замедляются из-за снижения активности AMPK и угнетения шаперон-опосредуемых механизмов. Накопление дисфункциональных митохондрий приводит к глубокому нарушению клеточной энергетики, жировой дистрофии, инсулинорезистентности и формированию провоспалительного микроокружения [58].

ОС также способствует образованию конечных продуктов гликирования (КПГ) — белков и липидов, подвергнутых неферментативной конденсации с углеводными остатками. КПГ считаются универсальным индуктором старения и оказывают влияние на клетки практически всех видов [59]. В печени пожилых мышей была обнаружена гиперэкспрессия рецептора КПГ (RAGE), сопровождавшаяся угнетением путей PPAR α и опосредуемых ими реакций β -окисления жирных кислот [60]. Кроме этого, RAGE является известным положительным регулятором воспаления (через пути NF- κ B), эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности и дегенеративных процессов [59].

Нарушение распознавания питательных веществ

Основные механизмы распознавания питательных веществ клеткой представлены путями

мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), AMPK, сиртуинов и инсулина / инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1). Изменение активности mTOR при старении является тканеспецифичным, однако характер этого процесса в печени человека неизвестен; в различных исследованиях на грызунах было обнаружено уменьшение, увеличение или сохранение активности mTOR на постоянном уровне [45]. Скорость фосфорилирования и базальная активность AMPK в печени пожилых мышей увеличиваются, однако реактивность самой AMPK и ее эффекторов на гипоксию уменьшается [61]. Активность сиртуина-1 (SIRT1) в стареющих гепатоцитах снижается вследствие его эпигенетической репрессии и дефицита его кофактора NAD⁺ [45]. По мере старения клетки печени приобретают резистентность к инсулину, печеночный клиренс инсулина нарушается, а продукция IGF1 падает в результате ослабления влияния соматотропина (соматотропной оси) [45].

Нарушения процессов клеточной гибели

Согласно современным представлениям, поврежденная соматическая клетка либо своевременно подвергается программируемой гибели (апоптозу), либо приобретает особый, связанный со старением (сенесцентный) фенотип и одновременно с ним устойчивость к апоптозу. Воздействие микроокружения, внутренних и системных факторов может направлять клетку на иные пути гибели, такие как некроптоз, ферроптоз, пироптоз, партанатоз, нетоз и некоторые другие [62].

ОС, геномная нестабильность, липотоксичность, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение распознавания питательных веществ и снижение активности клеток-предшественников способствуют интенсификации апоптоза клеток стареющей печени. Несмотря на то что апоптоз как первично защитный процесс необходим для регуляции фиброгенеза, регенерации печени и онкопревенции, его чрезмерное усиление усугубляет поражение органа и утрату функции по мере старения [62].

Некроптоз инициируется напрямую агонистами TLR3/4, рецепторов фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и Fas-рецептора, а также происходит при невозможности запуска апоптоза по внешнему пути, выраженном ОС и гиперактивации пути mTOR/Akt [63]. В отличие от апоптоза, некроптоз сопряжен с выделением погибающей клеткой в окружающую среду молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs — аденозинтрифосфат, ядерная и митохондриальная ДНК, амфотерин и др.), которые инициируют локальный асептический воспалительный ответ. По мере старения повышается вероятность некроптотической гибели как гепато-

цитов, так и клеток Купфера, что сопровождается увеличением уровней таких маркеров некроптоза, как олигомеры псевдокиназы смешанного происхождения (MLKL), рецептор-взаимодействующая серин/треониновая киназа-1 (RIPK1) и амфотерин. Интенсивность некроптоза при этом коррелирует с выраженностью локального воспаления и фиброза печени [63].

Предполагается, что все другие варианты клеточной гибели в стареющей печени также интенсифицируются [64–66]. При старении наблюдается постепенное накопление негемового железа в цитоплазме и митохондриальном матриксе, что усиливает генерацию АФК, перекисное окисление липидов и повреждение митохондриальной ДНК. Совокупность этих факторов не только способствует запуску реакций ферроптоза [64], но и увеличивает вероятность повышения проницаемости митохондриальной мембраны. В свою очередь, деполяризация митохондрии служит пусковым фактором варианта клеточной гибели, известного как некроз, связанный с повышенной митохондриальной проницаемостью [67].

Скорость особой формы программируемой гибели иммунных клеток — нетоза — с возрастом уменьшается [68], однако с учетом интенсивности рекрутинга нейтрофилов и одновременно снижения их функции итоговую динамику этого вида клеточной гибели при старении печени невозможно предсказать однозначно. Тем не менее известно, что высвобождаемые в ходе нетоза нейтрофильные внеклеточные ловушки стимулируют онкотрансформацию и метастазирование ГЦР [69]. Можно предположить, что интенсивность пироптоза и партанатоза в печени с возрастом также повышается в связи с накоплением повреждений ДНК, ОС и хроническим воспалением [65, 66]. Важным эффектором лизиса клетки в ходе некроптоза, пироптоза и вторичного некроза является молекула адгезии нинджурин-1 (NINJ1). Установлено, что гиперэкспрессия NINJ1 ассоциирована как с опухолевой трансформацией гепатоцитов, так и с их старением, и прямо коррелирует с такими маркерами старения, как p21 и SA- β -Gal [70].

Нарушения клеточного цикла

В зрелой ткани печени преобладают гепатоциты, находящиеся в обратимом состоянии покоя (фазе G0/G1Q). При повреждении ткани внешние и внутренние пролиферативные стимулы (провоспалительные цитокины, фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (EGF), норадреналин и др.) инициируют возвращение гепатоцитов в фазу G1, после чего под воздействием факторов-митогенов (HGF, EGF, трансформирующего фактора роста- α (TGF α) и др.) происходят их активное деление

и восполнение утраченного объема ткани [16]. По ходу естественного старения доля гепатоцитов, находящихся в фазе G0/G1Q, повышается, а в пресинтетических подфазах G1A и G1B, напротив, сокращается [71], что может быть обусловлено гиперэкспрессией некоторых ингибиторных транскрипционных факторов, например ССАТ-энхансер-связывающего белка- α (C/EBP α) [72]. Способность к включению гепатоцитов в цикл деления постепенно утрачивается; это находит отражение в увеличении продолжительности фазы покоя и, как следствие, латентного периода между повреждением и регенерацией. Наконец, по достижении репликативного предела клеточный цикл необратимо останавливается [16].

Нарушения межклеточной коммуникации

Наиболее изученные модальности межклеточной коммуникации, претерпевающие изменения в ходе старения, включают формирование SASP, прямое взаимодействие посредством щелевых контактов, а также юкта- и паракринный сигналинг [73]. Профиль SASP специфичен для каждого вида клеток, однако в общем характеризуется повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, ростовых факторов и протеаз, приводящей к изменению клеточного микроокружения. Один из основных факторов SASP, регулирующих старение печени, — TGF β [74]. Есть данные, указывающие на важную роль белков семейства Notch в осуществлении юстакринной индукции старения клеток печени [75].

Истощение пула клеток-предшественников

В зрелой печени человека обнаруживаются четыре разновидности клеток-предшественников: овальные клетки, малые гепатоциты, эпителиальные (гепатоцитоподобные) и мезенхимоподобные клетки. Сниженная продукция ламинина стареющими звездчатыми клетками печени нарушает активацию и дифференцировку овальных клеток [76]. Абсолютная и относительная численность малых гепатоцитов также уменьшается, а вместо равномерного распределения в пределах печеночной дольки они начинают скапливаться в очагах [77]. Два других подвида клеток-предшественников изучены сравнительно мало. Снижение реактивности и клоногенности клеток-предшественников, наблюдаемое в стареющей печени, связывают преимущественно с влиянием ОС и провоспалительным характером клеточного микроокружения [78]. Внепеченочные стволовые клетки (в частности, клетки костного мозга) также могут принимать участие в регенерации паренхимы печени, однако их относительный вклад в этот процесс не превышает 1–2% [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Единое общепринятое представление о причинах и пусковых механизмах старения до сих пор не сформировано. Наиболее современные интегративные теории предполагают сочетание и взаимодействие двух групп факторов, определяющих процессы старения, — запрограммированных на генетическом уровне изменений гомеостаза клетки и внешних повреждающих влияний различной природы. В контексте старения печени молекулярно-генетические маркерные

изменения достаточно неспецифичны и включают нестабильность генома, укорочение теломер, дифференциальные эпигенетические модификации, изменения процессинга и метаболизма РНК. На этом фоне в стареющих клетках печени развиваются нарушения протеостаза, протеолиза, аутофагии, апоптоза и иных путей гибели, митохондриальная дисфункция и ОС, снижение способности к распознаванию питательных веществ, аномалии клеточного цикла и межклеточных взаимодействий, а также истощение резерва клеток-предшественников.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Central Intelligence Agency of the United States of America. The World Factbook Archives. URL: <https://web.archive.org/web/20190621041256/https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/index.html> (date of access – 21.10.2024).
2. Department of Economic and Social Affairs of the United Nations. World social report 2023: Leaving no one behind in an ageing world. URL: https://www.un.org/development/desa/dspd/wp-content/uploads/sites/22/2023/01/WSR_2023_Chapter_Key_Messages.pdf (date of access – 21.10.2024).
3. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Доступ: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf> (дата обращения – 21.10.2024). [Federal State Statistics Service (Rosstat). Healthcare in Russia. 2023: Statistical collection. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf> (date of access – 21.10.2024) (In Russ.)].
4. da Costa J.P., Vitorino R., Silva G.M. et al. A synopsis on aging-theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev.* 2016; 29: 90–112. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.005>. PMID: 27353257. PMCID: PMC5991498.
5. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю. Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты). *Клиническая геронтология.* 2007; 13(1): 3–8. [Lazebnik L.B., Ilchenko L.Yu. Age liver changes (clinical and morphological aspects). *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology.* 2007; 13(1): 3–8 (In Russ.)]. EDN: JHCYRP.
6. Georgieva M., Xenodochidis C., Krasteva N. Old age as a risk factor for liver diseases: Modern therapeutic approaches. *Exp Gerontol.* 2023; 184: 112334. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112334>. PMID: 37977514.
7. Cagan A., Baez-Ortega A., Brzozowska N. et al. Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals. *Nature.* 2022; 604(7906): 517–24. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04618-z>. PMID: 35418684. PMCID: PMC9021023.
8. Wang M.J., Chen F., Lau J.T.Y., Hu Y.-P. Hepatocyte polyploidization and its association with pathophysiological processes. *Cell Death Dis.* 2017; 8(5): e2805. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.167>. PMID: 28518148. PMCID: PMC5520697.
9. Matsumoto T. Implications of polyploidy and ploidy alterations in hepatocytes in liver injuries and cancers. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(16): 9409. <https://doi.org/10.3390/ijms23169409>. PMID: 36012671. PMCID: PMC9409051.
10. Schatzlein S.C., Rudolph K.L. Telomeres and telomerase in liver generation and cirrhosis. In: *The Liver: Biology and Pathobiology*, 6th ed. Arias I.M., Alter H.J., Boyer J.L. et al. (eds). Hoboken (NJ): John Wiley & Sons Ltd. 2020; 1122 pp. <https://doi.org/10.1002/9781119436812.ch74>.
11. Mir S.M., Tehrani S.S., Goodarzi G. et al. Shelterin complex at telomeres: Implications in ageing. *Clin Interv Aging.* 2020; 15: 827–39. <https://doi.org/10.2147/CIA.S256425>. PMID: 32581523. PMCID: PMC7276337.
12. Baek J.H., Son H., Jeong Y.-H. et al. Chronological aging standard curves of telomere length and mitochondrial DNA copy number in twelve tissues of C57BL/6 male mouse. *Cells.* 2019; 8(3): 247. <https://doi.org/10.3390/cells8030247>. PMID: 30875959. PMCID: PMC6468494.
13. Cherif H., Tarry J.L., Ozanne S.E., Hales C.N. Ageing and telomeres: A study into organ- and gender-specific telomere shortening. *Nucleic Acids Res.* 2003; 31(5): 1576–83. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg208>. PMID: 12595567. PMCID: PMC149817.
14. Takubo K., Nakamura K., Izumiyama N. et al. Telomere shortening with aging in human liver. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55(11): B533–B536. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.11.b533>. PMID: 11078086.
15. Lin S., Nascimento E.M., Gajera C.R. et al. Distributed hepatocytes expressing telomerase repopulate the liver in homeostasis and injury. *Nature.* 2018; 556(7700): 244–48. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0004-7>. PMID: 29618815. PMCID: PMC5895494.
16. Bangru S., Kalsotra A. Cellular and molecular basis of liver regeneration. *Semin Cell Dev Biol.* 2020; 100: 74–87. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.12.004>. PMID: 31980376. PMCID: PMC7108750.
17. Wang J., Zhang W., Liu X. et al. Epigenome-wide analysis of aging effects on liver regeneration. *BMC Biol.* 2023; 21(1): 30. <https://doi.org/10.1186/s12915-023-01533-1>. PMID: 36782243. PMCID: PMC9926786.
18. Abudahab S., Kronfol M.M., Dozmorov M.G. et al. Genome-wide analysis of hepatic DNA methylation reveals impact of epigenetic aging on xenobiotic metabolism and transport genes in an aged mouse model. *Geroscience.* 2024. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01137-9>. PMID: 38558216.

19. Thompson R.F., Atzmon G., Gheorghe C. et al. Tissue-specific dysregulation of DNA methylation in aging. *Aging Cell*. 2010; 9(4): 506–18. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00577.x>. PMID: 20497131. PMCID: PMC2935175.
20. Bacalini M.G., Franceschi C., Gentilini D. et al. Molecular aging of human liver: An epigenetic/transcriptomic signature. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74(1): 1–8. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly048>. PMID: 29554203.
21. Medvedev Z.A., Medvedeva M.N. Age-related changes of the H1 and H1[0] histone variants in murine tissues. *Exp Gerontol*. 1990; 25(2): 189–200. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(90\)90050-c](https://doi.org/10.1016/0531-5565(90)90050-c). PMID: 2164486.
22. Bochkis I.M., Przybylski D., Chen J., Regev A. Changes in nucleosome occupancy associated with metabolic alterations in aged mammalian liver. *Cell Rep*. 2014; 9(3): 996–1006. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.09.048>. PMID: 25437555. PMCID: PMC4250828.
23. Whitton H., Singh L.N., Patrick M.A. et al. Changes at the nuclear lamina alter binding of pioneer factor Foxa2 in aged liver. *Aging Cell*. 2018; 17(3): e12742. <https://doi.org/10.1111/accel.12742>. PMID: 29484800. PMCID: PMC5946061.
24. Sleiman M.B., Jha P., Houtkooper R. et al. The gene-regulatory footprint of aging highlights conserved central regulators. *Cell Rep*. 2020; 32(13): 108203. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108203>. PMID: 32997995. PMCID: PMC7527782.
25. Hillje R., Luzi L., Amatori S. et al. Time makes histone H3 modifications drift in mouse liver. *Aging (Albany NY)*. 2022; 14(12): 4959–75. <https://doi.org/10.18632/aging.204107>. PMID: 35687897. PMCID: PMC9271290.
26. Chen Y., Bravo J.I., Son J.M. et al. Remodeling of the H3 nucleosomal landscape during mouse aging. *Transl Med Aging*. 2020; 4: 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.tma.2019.12.003>. PMID: 32462102. PMCID: PMC7252472.
27. Giordani G., Cavaliere V., Gargiulo G. et al. Retrotransposons down- and up-regulation in aging somatic tissues. *Cells*. 2021; 11(1): 79. <https://doi.org/10.3390/cells11010079>. PMID: 35011640. PMCID: PMC8750722.
28. Miyata K., Imai Y., Hori S. et al. Pericentromeric noncoding RNA changes DNA binding of CTCF and inflammatory gene expression in senescence and cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021; 118(35): e2025647118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2025647118>. PMID: 34426493. PMCID: PMC8536346.
29. Huang Y., Yang X., Meng Y. et al. The hepatic senescence-associated secretory phenotype promotes hepatocarcinogenesis through Bcl3-dependent activation of macrophages. *Cell Biosci*. 2021; 11(1): 173. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00683-5>. PMID: 34530917. PMCID: PMC8447591.
30. Cheng N., Kim K.-H., Lau L.F. Senescent hepatic stellate cells promote liver regeneration through IL-6 and ligands of CXCR2. *JCI Insight*. 2022; 7(14): e158207. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.158207>. PMID: 35708907. PMCID: PMC9431681.
31. Smith-Vikos T., Slack F.J. MicroRNAs and their roles in aging. *J Cell Sci*. 2012; 125(Pt 1): 7–17. <https://doi.org/10.1242/jcs.099200>. PMID: 22294612. PMCID: PMC3269020.
32. Zhang S., Duan J., Du Y. et al. Long non-coding RNA signatures associated with liver aging in senescence-accelerated mouse prone 8 model. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 698442. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.698442>. PMID: 34368149. PMCID: PMC8339557.
33. Mimura S., Iwama H., Kato K. et al. Profile of microRNAs associated with aging in rat liver. *Int J Mol Med*. 2014; 34(4): 1065–72. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1892>. PMID: 25118807.
34. Hsu S.-H., Delgado E.R., Otero P.A. et al. MicroRNA-122 regulates polyploidization in the murine liver. *Hepatology*. 2016; 64(2): 599–615. <https://doi.org/10.1002/hep.28573>. PMID: 27016325. PMCID: PMC4956491.
35. Ding C., Yu Z., Sefik E. et al. A Treg-specific long noncoding RNA maintains immune-metabolic homeostasis in aging liver. *Nat Aging*. 2023; 3(7): 813–28. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00428-8>. PMID: 37277640.
36. White R.R., Milholland B., MacRae S.L. et al. Comprehensive transcriptional landscape of aging mouse liver. *BMC Genomics*. 2015; 16: 899. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2061-8>. PMID: 26541291. PMCID: PMC4636074.
37. Bhadra M., Howell P., Dutta S. et al. Alternative splicing in aging and longevity. *Hum Genet*. 2020; 139(3): 357–69. <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02094-6>. PMID: 31834493. PMCID: PMC8176884.
38. Wang K., Wu D., Zhang H. et al. Comprehensive map of age-associated splicing changes across human tissues and their contributions to age-associated diseases. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 10929. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29086-2>. PMID: 30026530. PMCID: PMC6053367.
39. Okada N., Oshima K., Iwasaki Y. et al. Intron retention as a new pre-symptomatic marker of aging and its recovery to the normal state by a traditional Japanese multi-herbal medicine. *Gene*. 2021; 794: 145752. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145752>. PMID: 34082065.
40. Pabis K., Barardo D., Sirbu O. et al. A concerted increase in readthrough and intron retention drives transposon expression during aging and senescence. *Elife*. 2024; 12: RP87811. <https://doi.org/10.7554/eLife.87811>. PMID: 38567944. PMCID: PMC10990488.
41. De Cecco M., Criscione S.W., Peterson A.L. et al. Transposable elements become active and mobile in the genomes of aging mammalian somatic tissues. *Aging (Albany NY)*. 2013; 5(12): 867–83. <https://doi.org/10.18632/aging.100621>. PMID: 24323947. PMCID: PMC3883704.
42. Chaturvedi P., Neelamraju Y., Arif W. et al. Uncovering RNA binding proteins associated with age and gender during liver maturation. *Sci Rep*. 2015; 5: 9512. <https://doi.org/10.1038/srep09512>. PMID: 25824884. PMCID: PMC4379467.
43. Taylor R.C., Dillin A. Aging as an event of proteostasis collapse. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011; 3(5): a004440. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004440>. PMID: 21441594. PMCID: PMC3101847.

44. Murshid A., Eguchi T., Calderwood S.K. Stress proteins in aging and life span. *Int J Hyperthermia*. 2013; 29(5): 442–47. <https://doi.org/10.3109/02656736.2013.798873>. PMID: 23742046. PMCID: PMC4083487.
45. Hunt N.J., Kang S.W.S., Lockwood G.P. et al. Hallmarks of aging in the liver. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019; 17: 1151–61. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.07.021>. PMID: 31462971. PMCID: PMC6709368.
46. Denk H., Abuja P.M., Zatloukal K. Mallory-Denk bodies and hepatocellular senescence: A causal relationship? *Virchows Arch*. 2024; 484(4): 637–44. <https://doi.org/10.1007/s00428-024-03748-1>. PMID: 38289501. PMCID: PMC11063002.
47. Cuanalo-Contreras K., Schulz J., Mukherjee A. et al. Extensive accumulation of misfolded protein aggregates during natural aging and senescence. *Front Aging Neurosci*. 2023; 14: 1090109. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1090109>. PMID: 36778589. PMCID: PMC9909609.
48. Dasuri K., Nguyen A., Zhang L. et al. Comparison of rat liver and brain proteasomes for oxidative stress-induced inactivation: Influence of ageing and dietary restriction. *Free Radic Res*. 2009; 43(1): 28–36. <https://doi.org/10.1080/10715760802534812>. PMID: 19048434. PMCID: PMC2735019.
49. Scrofano M.M., Shang F., Nowell T.R. Jr. et al. Aging, calorie restriction and ubiquitin-dependent proteolysis in the livers of Emory mice. *Mech Ageing Dev*. 1998; 101(3): 277–96. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(97\)00178-4](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(97)00178-4). PMID: 9622231.
50. Shibatani T., Nazir M., Ward W.F. Alteration of rat liver 20S proteasome activities by age and food restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996; 51(5): B316–B322. <https://doi.org/10.1093/gerona/51a.5.b316>. PMID: 8808979.
51. Xu F., Hua C., Tautenhahn H.-M. et al. The role of autophagy for the regeneration of the aging liver. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(10): 3606. <https://doi.org/10.3390/ijms21103606>. PMID: 32443776. PMCID: PMC7279469.
52. Zhang C., Cuervo A.M. Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. *Nat Med*. 2008; 14(9): 959–65. <https://doi.org/10.1038/nm.1851>. PMID: 18690243. PMCID: PMC2722716.
53. Aman Y., Schmauck-Medina T., Hansen M. et al. Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging*. 2021; 1(8): 634–50. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00098-4>. PMID: 34901876. PMCID: PMC8659158.
54. Krause G.J., Diaz A., Jafari M. et al. Reduced endosomal microautophagy activity in aging associates with enhanced exocyst-mediated protein secretion. *Aging Cell*. 2022; 21(10): e13713. <https://doi.org/10.1111/acer.13713>. PMID: 36116133. PMCID: PMC9577956.
55. Donati A., Recchia G., Cavallini G., Bergamini E. Effect of aging and anti-aging caloric restriction on the endocrine regulation of rat liver autophagy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63(6): 550–55. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.6.550>. PMID: 18559627.
56. Lozada-Delgado J.G., Torres-Ramos C.A., Ayala-Peña S. Aging, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and the liver. In: *Aging: Oxidative stress and dietary antioxidants*, 2nd ed. Preedy V.R., Patel V.B. (eds). Cambridge (MA): Academic Press. 2020: 37–46. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818698-5.00004-3>.
57. Sastre J., Pallardó F.V., Plá R. et al. Aging of the liver: Age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes. *Hepatology*. 1996; 24(5): 1199–1205. <https://doi.org/10.1002/hep.510240536>. PMID: 8903398.
58. Amorim J.A., Coppotelli G., Rolo A.P. et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18(4): 243–58. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00626-7>. PMID: 35145250. PMCID: PMC9059418.
59. Twarda-Clapa A., Olczak A., Białkowska A.M., Koziotkiewicz M. Advanced glycation end-products (AGEs): Formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs. *Cells*. 2022; 11(8): 1312. <https://doi.org/10.3390/cells11081312>. PMID: 35455991. PMCID: PMC9029922.
60. Wan J., Wu X., Chen H. et al. Aging-induced aberrant RAGE/PPAR α axis promotes hepatic steatosis via dysfunctional mitochondrial β oxidation. *Aging Cell*. 2020; 19(10): e13238. <https://doi.org/10.1111/acer.13238>. PMID: 32936538. PMCID: PMC7576254.
61. Mulligan J.D., Gonzalez A.A., Kumar R. et al. Aging elevates basal adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) activity and eliminates hypoxic activation of AMPK in mouse liver. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60(1): 21–27. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.1.21>. PMID: 15741278.
62. Zhong H.-H., Hu S.-J., Yu B. et al. Apoptosis in the aging liver. *Oncotarget*. 2017; 8(60): 102640–52. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21123>. PMID: 29254277. PMCID: PMC5731987.
63. Mohammed S., Thadathil N., Selvarani R. et al. Necroptosis contributes to chronic inflammation and fibrosis in aging liver. *Aging Cell*. 2021; 20(12): e13512. <https://doi.org/10.1111/acer.13512>. PMID: 34761505. PMCID: PMC8672775.
64. Lu Y., Hu J., Chen L. et al. Ferroptosis as an emerging therapeutic target in liver diseases. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1196287. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1196287>. PMID: 37256232. PMCID: PMC10225528.
65. Zhou J., Qiu J., Song Y. et al. Pyroptosis and degenerative diseases of the elderly. *Cell Death Dis*. 2023; 14(2): 94. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05634-1>. PMID: 36755014. PMCID: PMC9908978.
66. Цыркунов В.М., Керимова С.Ш., Черняк С.А. Паранатоз и онкогенез печени. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2023; 7(2): 98–104. [Tsyrkunov V.M., Kerimova S.Sh., Chernyak S.A. Parthanatos and liver oncogenesis. *Gepatologiya i gastroenterologiya = Hepatology and Gastroenterology*. 2023; 7(2): 98–104 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-2-98-104>. EDN: WBBNWQ.
67. Деев Р.Б., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели. *Гены и клетки*. 2018; 13(1): 6–19. [Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhampeisov T.M. Modern ideas about cell death. *Geny i kletki = Genes & Cells*. 2018; 13(1): 6–19 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23868/201805001>. EDN: YNQDVJ.

68. Sabbatini M., Bona E., Novello G. et al. Aging hampers neutrophil extracellular traps (NETs) efficacy. *Aging Clin Exp Res.* 2022; 34(10): 2345–53.
<https://doi.org/10.1007/s40520-022-02201-0>. PMID: 35920993. PMCID: PMC9637667.
69. Yang Y., Yu S., Lv C., Tian Y. NETosis in tumour microenvironment of liver: From primary to metastatic hepatic carcinoma. *Ageing Res Rev.* 2024; 97: 102297.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102297>. PMID: 38599524.
70. Toyama T., Sasaki Y., Horimoto M. et al. Ninjurin1 increases p21 expression and induces cellular senescence in human hepatoma cells. *J Hepatol.* 2004; 41(4): 637–43.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.06.027>. PMID: 15464245.
71. Higgins P.J. Hepatocyte cell cycle transitions during the age-related development of type I hepatic adenomas in the genetically predisposed C3H mouse. *AGE.* 1986; 9: 71–78.
<https://doi.org/10.1007/BF02432271>.
72. Iakova P., Awad S.S., Timchenko N.A. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBPalpha growth arrest. *Cell.* 2003; 113(4): 495–506.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00318-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00318-0). PMID: 12757710.
73. Fafian-Labora J.A., O'Loughlin A. Classical and nonclassical intercellular communication in senescence and ageing. *Trends Cell Biol.* 2020; 30(8): 628–39.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.05.003>. PMID: 32505550.
74. Cheng N., Kim K.-H., Lau L.F. Senescent hepatic stellate cells promote liver regeneration through IL-6 and ligands of CXCR2. *JCI Insight.* 2022; 7(14): e158207.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.158207>. PMID: 35708907. PMCID: PMC9431681.
75. Jannone G., de Magnée C., Tambucci R. et al. Premature senescence of the liver in Alagille patients. *PLoS One.* 2023; 18(4): e0285019.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285019>. PMID: 37099537. PMCID: PMC10132695.
76. Qian L., Zhang H., Gu Y. et al. Reduced production of laminin by hepatic stellate cells contributes to impairment in oval cell response to liver injury in aged mice. *Aging (Albany NY).* 2018; 10(12): 3713–35.
<https://doi.org/10.18632/aging.101665>. PMID: 30513510. PMCID: PMC6326669.
77. Mitaka T., Ichinohe N., Tanimizu N. "Small hepatocytes" in the liver. *Cells.* 2023; 12(23): 2718.
<https://doi.org/10.3390/cells12232718>. PMID: 38067145. PMCID: PMC10705974.
78. Cheng Y., Wang X., Wang B. et al. Aging-associated oxidative stress inhibits liver progenitor cell activation in mice. *Aging (Albany NY).* 2017; 9(5): 1359–74.
<https://doi.org/10.18632/aging.101232>. PMID: 28458256. PMCID: PMC5472737.
79. Kholodenko I.V., Yarygin K.N. Cellular mechanisms of liver regeneration and cell-based therapies of liver diseases. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 8910821.
<https://doi.org/10.1155/2017/8910821>. PMID: 28210629. PMCID: PMC5292184.

Поступила/Received: 01.07.2024

Принята в печать/Accepted: 23.10.2024

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Вероника Александровна Приходько, к. биол. н., старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Сергей Владимирович Оковитый, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

E-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>**ABOUT THE AUTHORS:**

Veronika A. Prikhodko, PhD (Biology), senior lecturer of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 14, lit. A Professora Popova St.

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Sergey V. Okovityi, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor, head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the scientific, clinical and educational center for gastroenterology and hepatology, Saint Petersburg State University. Address: 197022, Saint Petersburg, 14, lit. A Professora Popova St.

E-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>