

©В.А. Приходько, С.В. Оковитый, 2024

ФЕНОМЕН СТАРЕЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 2. СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, СТАРЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ, СКРИНИНГ И БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ ПЕЧЕНИ*

В.А. ПРИХОДЬКО¹, С.В. ОКОВИТЫЙ^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

²ФГБОУ 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, включая печень. Во второй части обзора приведены данные о системных изменениях, происходящих в стареющем организме и оказывающих влияние на старение печени. Рассмотрены морфологические, биохимические и функциональные изменения гепатоцитов, холангиоцитов, синусоидальных эндотелиальных, звездчатых клеток и клеток Купфера с указанием потенциальных молекулярных маркеров их старения. Приведена информация о методах скрининга и биомаркерах, применимых для оценки выраженности старения печени.

Ключевые слова: старение, печень, скрининг, болезни печени, геронтология, клеточные популяции печени.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Приходько В.А., Оковитый С.В. Феномен стареющей печени. Часть 2. Системные механизмы, старение отдельных клеточных популяций, скрининг и биомаркеры старения печени. Терапия. 2024; 10(10): 125–133.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.10.125-133>

125

PHENOMENON OF THE AGING LIVER. PART 2. SYSTEMIC MECHANISMS, AGING OF INDIVIDUAL CELL POPULATIONS, SCREENING AND BIOMARKERS OF LIVER AGING**

PRIKHODKO V.A.¹, OKOVITYI S.V.^{1, 2}

¹Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia

²Saint Petersburg State University

Abstract. As the life expectancy of the world's population increases, the medical and biological aspects of aging of both the whole body and its individual organs, including the liver, are becoming increasingly important. The second part of the review presents data on systemic changes occurring in the aging body and having influence at liver aging. The article reviews morphological, biochemical, and functional changes in hepatocytes, cholangiocytes, sinusoidal endothelial, stellate, and Kupffer cells, indicating potential molecular markers of their aging. Information on screening methods and biomarkers applicable to assessing the severity of liver aging is provided.

Key words: aging, liver, screening, liver diseases, gerontology, liver cell populations.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Phenomenon of the aging liver. Part 2. Systemic mechanisms, aging of individual cell populations, screening and biomarkers of liver aging. Therapy. 2024; 10(10): 125–133.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.10.125-133>

*Первую часть обзора см.: Приходько В.А., Оковитый С.В. Феномен стареющей печени. Часть 1. Молекулярно-генетические, клеточные и тканевые механизмы. Терапия. 2024; 10(9): 145–155.

**For the first part of the review look at: Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Phenomenon of the aging liver. Part 1. Molecular-genetic, cellular, and tissue mechanisms. Terapiya = Therapy. 2024; 10(9): 145–155 (In Russ.).

СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Инфламмейджинг

Термин «инфламмейджинг» ввел Franceschi С. для обозначения хронического вялотекущего воспаления как важнейшего универсального драйвера старения клеток и тканей [1]. Формирование секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP), у клеток костного мозга и зрелых иммунных клеток приводит к повышению системных уровней провоспалительных цитокинов и медиаторов — СС-лиганд-2 (CCL2), интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 12, 18, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [2]. Увеличение объема белой жировой ткани и образование эктопических жировых отложений сопровождаются гиперсекрецией провоспалительных адипокинов (лептина, резистина, хемерина, липокалинов) и снижением секреции противовоспалительных гормонов (адипонектина, васпина, оментина-1). Хроническое системное воспаление стимулирует и поддерживает инсулинорезистентность, оксидативный стресс (ОС) и дисфункцию эндотелия, развивающиеся на фоне локального клеточного старения, при этом усугубляя провоспалительную активность самой ткани печени и тем самым формируя порочный круг [2]. Дополнительный вклад в поддержание стресса эндоплазматического ретикулаума гепатоцитов и, следовательно, их провоспалительной активности вносят гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия и гипергликемия, характерные для пожилого организма [3].

Иммуностарение

По мере старения организма его иммунная система претерпевает ряд характерных изменений:

- снижение продукции предшественников иммунных клеток, их пролиферативного потенциала, клеточного разнообразия, репертуаров распознавания антигенов;
- накопление клеток со сниженной реактивностью, фагоцитарной активностью, способностью к распознаванию антигенов;
- формирование у иммунных клеток SASP.

Совокупность этих изменений, вызывающая общее снижение функции иммунной системы, называется «иммуностарение» [4].

Ассоциированный с возрастом иммунодефицит приводит к накоплению поврежденных, стареющих, умерших, предопухолевых и опухолевых клеток в печени. В то же время повышенная нагрузка, создаваемая большим количеством стареющих клеток и токсичностью их содержимого (белковых агрегатов, липофусцина, нуклеотидных элементов), может, в свою очередь, повреждать иммунные клетки [5]. Особое значение в контексте иммунологического надзора за стареющими, но не опухо-

левыми клетками печени имеет активность естественных киллеров (NK) и CD4 $^{+}$ -Т-лимфоцитов, а за клетками, прошедшими малигнизацию, — NK, нейтрофилов и макрофагов моноцитарного происхождения [6]. Основным механизмом, необходимым NK для разрушения гепатоцитов и звездчатых клеток печени (ЗКП), служит перфорин-опосредуемый цитолиз, активность которого снижается в пожилом возрасте [7].

В процессе старения в ткани печени возрастает численность нейтрофилов, NK, резидентных и привлеченных из крови макрофагов, тучных и дендритных клеток. Иммунные клетки приобретают выраженный провоспалительный SASP, а нарушению митохондриальной ДНК и развитию так называемого стерильного воспаления. Некоторые специфичные для стареющих гепатоцитов молекулы, такие как miRНК-30b-5p, могут активировать фагоцитирующие их макрофаги, усугубляя вследствие этого воспалительную реакцию [8]. Тучные клетки стимулируют псевдокапилляризацию эндотелия печеночных сосудов и накопление коллагена в перисинусоидальном пространстве [9]. Численность лимфоидных клеток врожденного иммунитета типа 1, напротив, снижается с возрастом, что может увеличивать риск опухолевой трансформации гепатоцитов [8].

Изменения нейроэндокринной регуляции

При старении наблюдается изменение активности эндокринных желез с общей тенденцией к снижению системных уровней их гормонов, многие из которых принимают участие в регуляции жизнедеятельности клеток печени. Уменьшение секреции соматотропина и соматомединов, усугубляющееся в условиях дефицита тиреоидных гормонов, гиперкортизолемии, а также гиперинсулинемии, играет важную роль в нарушении распознавания питательных веществ гепатоцитами [10]. Гипофункция щитовидной железы также снижает эффективность процессов регенерации, поскольку тироксин является одним из важнейших внешних факторов, инициирующих клеточную пролиферацию [11].

Дефицит эстрогенов способствует дисрегуляции печеночного гомеостаза глюкозы, липидов и холестерина [12]. Падение уровней тестостерона и дегидроэпиандростерона, с одной стороны, снижает пролиферативный потенциал печени, но с другой — может предупреждать развитие в ней застойных и холестатических явлений [13]. Возрастные изменения продукции и сигналинга метаболитов проопиомеланокортина, орексинов и гормонов желудочно-кишечного тракта способны усиливать формирующиеся нарушения энергетического обмена и чувствительности к инсулину [14]. Дефицит мелатонина и нарушение циркадных ритмов дела-

ют гепатоциты склонными к жировой дистрофии и более чувствительными к ОС, провоспалительным и проапоптотическим сигналам [15].

Другая характерная черта старения организма — дисрегуляция центральных и периферических механизмов контроля автономной нервной системы [16]. Хроническая гиперактивация ее симпатического отдела (СНС), характерная для старения, способствует развитию жировой дистрофии гепатоцитов и увеличивает профибротическую активность ЗКП. Сдвиг баланса автономной иннервации в сторону СНС, в том числе опосредованный дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, также расценивается как одно из ключевых звеньев инфламмейджинга. Кроме этого, гипертонус СНС выступает фактором развития артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, что отрицательно сказывается на кровоснабжении ткани печени [16, 17]. Объем и интенсивность печеночного кровотока по мере старения снижаются на 35% и более [18].

Изменения кишечного микробиома

Кишечный микробиом принимает участие в переваривании пищи, обмене питательных веществ и витаминов, регуляции функции кишечного эпителия, моторики кишечника, формировании колонизационной резистентности, работе иммунной, нервной и эндокринной систем [19]. Возрастные изменения его состава чрезвычайно вариabельны и в большой степени зависят от пола, расы, этноса, характера питания человека и других факторов. Наиболее характерной тенденцией, связанной со старением, является снижение численности представителей типа *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*; *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. и др.) и рода *Bifidobacterium* с одновременным увеличением доли бактерий типа *Bacillota* (*Firmicutes*; *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium* spp. и др.). Кроме этого, отмечаются повышенный рост видов порядка *Enterobacterales*, а также вариabельность абсолютной и относительной численности различных видов *Clostridium* [19, 20].

В контексте старения печени большое значение имеет участие микробиома в регуляции кишечной проницаемости, поддержании хронического системного воспаления, обмене короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК — ацетата, пропионата, бутирата) и желчных кислот (ЖК). Сокращение численности *Akkermansia muciniphila* может создавать условия для развития хронической эндотоксинемии вследствие снижения барьерной функции кишечного эпителия и колонизационной резистентности кишечника [21]. Рост КЦЖК-продуцирующей микробиоты с возрастом значительно снижается [20], что может приводить к нарушению секреторной активности энтероэндокринных клеток и обмена вторичных ЖК,

а также усугублять системное воспаление и увеличивать риск канцерогенеза [22]. Общие уровни ЖК у пожилых людей также снижаются, а избыток *Enterococcus* spp. и *Lactobacillus* spp. может располагать к накоплению гепатотоксичных вторичных ЖК [23, 24].

СТАРЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ПЕЧЕНИ

Гепатоциты

Важнейшее возрастное изменение печени — сокращение общей функционально активной клеточной массы. Стареющие гепатоциты склонны к уменьшению в размере, укрупнению ядер и появлению в них эозинофильных включений, полиплоидии, укорочению теломер, накоплению в цитоплазме липофусцина, сокращению площади поверхности эндоплазматического ретикулума и числа митохондрий [25–27].

К характерным маркерам старения гепатоцитов относятся ингибитор клеточного цикла p21, ассоциированная со старением β-галактозидаза (SA-β-Gal), и белок гетерохроматина-1β. Общая секреторная активность гепатоцитов возрастает в несколько раз, в составе секрета обнаруживаются провоспалительные ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-32, сывороточный амилоид A4, фибриноген, α-фетопроtein, альбумин, компонент комплемента C3, факторы активации ЗКП [28]. Продукция некоторых цитокинов, таких как CCL2 и трансформирующий фактор роста-β (TGFβ), обеспечивает паракринную стимуляцию старения соседних гепатоцитов и иных клеток [29]. Отмечается избирательное повышение привлечения макрофагов, индуцированных гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и обладающих более выраженной профиброгенной активностью [28]. В ответ на внешнее повреждение стареющие гепатоциты секретируют большие количества молекул адгезии и провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6), в то время как продукция противовоспалительного ИЛ-10 заметно снижается, что усугубляет тяжесть поражения печени [30].

Изменение соотношения изоформ мембранных транспортеров глюкозы в пользу GLUT4 и снижение экспрессии протеинкиназы В вызывают селективную инсулинорезистентность гепатоцитов. Этот феномен обусловлен ингибированием отдельных звеньев сигнальных путей инсулина и характеризуется высокой интенсивностью глюконеогенеза и липогенеза *de novo* одновременно с низкой скоростью гликогеногенеза, что влечет за собой жировую дистрофию гепатоцитов и истощение резервов гликогена [31]. Стареющие гепатоциты предрасположены к секреции избытка липидов в виде липопротеидов очень низкой плотности, обладающих проатерогенным действием [32].

Репрессия коактиватора-1 α рецептора- γ , активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR γ), и дефицит никотинамидадениндинуклеотида сопровождаются дисрегуляцией гликолиза, обмена липидов и синтеза триацилглицеридов [33]. Уменьшение активности митохондриальной NO-синтазы, супероксиддисмутазы и комплексов I и IV дыхательной цепи приводит к разобщению окисления и фосфорилирования, ОС и энергодифициту [34]. Митохондриальная дисфункция усугубляется из-за блокады биогенеза митохондрий и митофагии, изменения морфологии крист и диссоциации димеров аденозинтрифосфатсинтазы [35].

По мере старения на апикальной мембране гепатоцитов снижается количество белка-2, ассоциированного с лекарственной мультирезистентностью (MMP2), тогда как экспрессия MMP3 на базолатеральной мембране, напротив, компенсаторно увеличивается. В результате этого секреция конъюгированного билирубина происходит преимущественно не в желчные капилляры, а в синусоиды, следствием чего становится системная гипербилирубинемия [36].

Холангиоциты

При старении холангиоцитов выявляются многочисленные увеличенные лизосомы, а также очаги накопления факторов репарации ДНК и гетерохроматина в ядре. Холангиоциты, вероятно, менее склонны к укорочению теломер, нежели гепатоциты [37]. В число маркеров старения холангиоцитов входят регуляторы клеточного цикла p21, p16 и p27, отрицательный регулятор апоптоза рецептор-обманка-2 (DCR2), гистон γ H2AX и фактор репарации ДНК 53BP1 [38]. Ядерные и плазматические концентрации p21 и p16 в холангиоцитах прямо коррелируют с выраженностью дуктулярной реакции, активностью местного воспаления и распространенностью фиброза печени [39].

Старение холангиоцитов не только приводит к развитию холангиопатии, но и стимулирует старение соседних гепатоцитов, создает условия для привлечения и активации макрофагов и способствует накоплению коллагена. Паракринные эффекты стареющих холангиоцитов реализуются с помощью TGF β и его прямого эффектора p27 [38]. Основными факторами SASP холангиоцитов, помимо TGF β , считаются ИЛ-6, CCL2, фракталкин (хемокин CX3CL1) и фактор стволовых клеток (SCF) [38, 40]. Нарушение секреции желчи и холестаза вследствие дисфункции холангиоцитов также рассматриваются в качестве факторов старения других клеток печени в связи с токсичностью накапливающихся ЖК [29, 41].

Синусоидальные эндотелиальные клетки

С возрастом общее число синусоидов в печени уменьшается. При этом синусоидальные эндоте-

лиальные клетки (LSEC) в ходе старения демонстрируют признаки дедифференциации — происходит разрастание их базальной мембраны, сужение и утрата фенестр (псевдокапилляризация). Эти изменения прямо коррелируют с уменьшением экспрессии фактора фенестрации VEGFR2 (рецептора-2 фактора роста эндотелия сосудов) и мембранного гликопротеина LSEC CD32b [42]. Как дополнительные маркеры старения клеток LSEC рассматриваются антионкоген p16 (ингибитор-2A циклинзависимых киназ) [43], фактор фон Виллебранда и эндотелиальные изоформы ламинина [44]. Параллельно с изменениями морфологии самих LSEC отмечаются увеличение объема и коллагенизация внеклеточного матрикса в перисинусоидальном пространстве [45].

Репрессия эндотелиальной NO-синтазы вызывает дефицит NO и развитие хронической вазоконстрикции, ухудшение кровоснабжения печени, активацию ЗКП и фиброгенез. Характерным является снижение секреции LSEC ангиокринных факторов (фактора роста гепатоцитов HGF, Wnt2, гепсидина) одновременно с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) [42]. По мере утолщения эндотелия, сокращения численности скэвенджерных рецепторов и репрессии генов, регулирующих процессы эндоцитоза, снижается способность печени к обезвреживанию нежелательных продуктов обмена, включая атерогенные липопротеины, конечные продукты гликирования, продукты деградации коллагена и токсины кишечной микробиоты [43]. Старение LSEC также сопровождается нарушением функционального зонирования печени, усугублением жировой дистрофии гепатоцитов, локального воспаления и фиброза [46].

Звездчатые клетки

При старении в печени повышаются общая численность ЗКП и доля активированных клеток среди них. Вопреки обычной закономерности для стареющих активированных ЗКП типично увеличение числа и размера липидных цитоплазматических включений, вплоть до приобретения клеткой перстневидного фенотипа. Снижение продукции ретинолсвязывающего белка приводит к выраженному накоплению в стареющих ЗКП витамина А с развитием системного гиповитаминоза [10, 47].

Универсальные маркеры старения ЗКП включают SA- β -gal, антионкоген p53 и ядерный негистоновый белок Hmga1. Одновременно с этим увеличивается экспрессия маркеров активации, таких как десмин, α -моззин, α -актин гладких мышц (α SMA), глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и виментин [10, 48]. ЗКП более расположены к укорочению теломер, нежели гепатоциты [49].

По мере старения в ЗКП наблюдается транскрипционное угнетение как эффекторов пролиферации

(ингибитора циклинзависимых киназ-3 CDKN3, циклинов В и А2, белков цикла клеточного деления CDC 20 и 2, тимидинкиназы), так и факторов фиброгенеза (коллагена типа I, III, IV, фибронектина). Профиброгенный потенциал стареющих ЗКП дополнительно снижается вследствие индукции матриксных металлопротеиназ, обладающих фибролитическим действием. Характерна гиперпродукция цитокинов и факторов адгезии, потенцирующих активность НК-клеток [48], а также ИЛ-6 и хемокинов-лигандов рецептора CXCR2, стимулирующих клеточную пролиферацию и регенерацию [50].

Клетки Купфера

Численность клеток Купфера увеличивается с возрастом, а статус их поляризации сдвигается в сторону провоспалительного фенотипа M1 [42, 51]. Как и гепатоциты, стареющие клетки Купфера демонстрируют увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, а также выраженное укорочение теломер [49]. Относительно их фагоцитарной активности имеются противоречивые экспериментальные данные, однако закономерным считается ее снижение из-за нарушения сигналинга Toll-подобных рецепторов и презентации антигенов, ОС и метаболических изменений [52, 53]. Высокая гетеротропность процессов старения может объяснять повышение фагоцитарной активности отдельных субпопуляций клеток Купфера на фоне общей тенденции к ее уменьшению [54].

В стареющих клетках Купфера наблюдается дезорганизация липидного слоя мембраны, а также снижение базальных внутриклеточных концентраций ионов кальция, что обуславливает нарушение сигналинга фосфатидилинозитола и продукции простагландинов [55]. Увеличение

синтеза ИЛ-6 обеспечивает привлечение большого числа иммунокомпетентных клеток в паренхиму печени, а также может стимулировать пролиферацию гепатоцитов [42, 56]. ИЛ-6 также активирует продукцию гепсидина гепатоцитами, что в сочетании с нарушением аутофагической деградации ферритина влечет за собой накопление железа в цитоплазме клеток Купфера [51].

Основные механизмы старения печени на различных уровнях организации живых систем отражены на *рисунке 1*.

БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Систематический подход к оценке степени старения печени, разработанный китайским Консорциумом биомаркеров старения (Aging Biomarker Consortium) в 2024 г., включает анализ трех групп маркеров: морфологических параметров, гуморальных маркеров и показателей отдельных функций печени. В соответствии с этим комплексная оценка состояния стареющей печени человека предполагает использование методов инструментальной диагностики (магнитно-резонансной, компьютерной томографии и др.), биохимического и молекулярно-генетического анализа периферической крови методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции (*рис. 2, табл.*) [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение печени представляет собой сложный феномен, который возникает в результате тесного взаимодействия большого количества факторов и механизмов, реализующихся на всех уровнях организации живых систем: геномном, эпигенети-

Рис. 1. Основные механизмы старения печени



Примечание: ОС – оксидативный стресс.

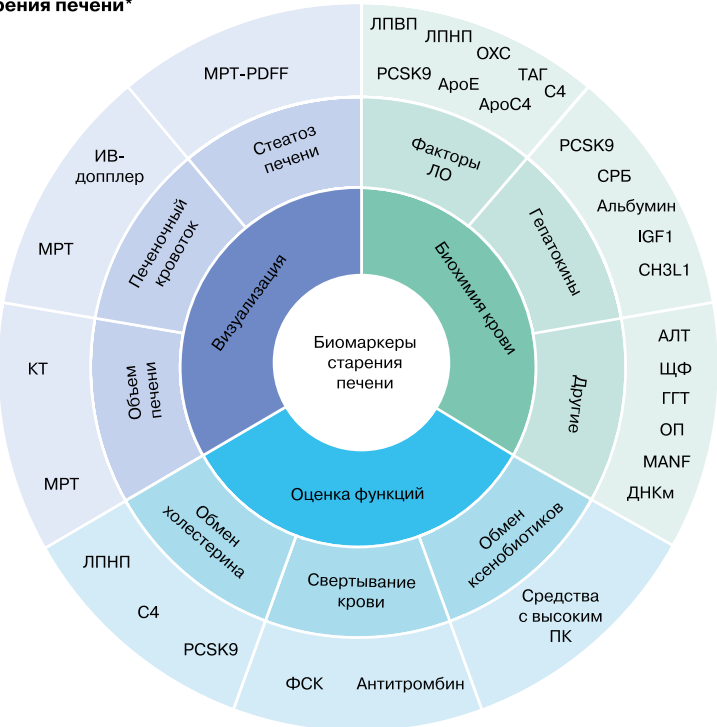
Таблица. Биомаркеры старения печени, методы их анализа и доказательная база*

Группа	Биомаркер	Методы анализа	КР	УД
Оценка функций печени	Метаболизм холестерина	Анализ уровней С4, ЛПНП, PCSK9 (ИФА ПК)	I	C
	Свертывание крови	Анализ уровней факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови (фибриноген, ФСК VII, антитромбин III, кофактор гепарина II)	I	C
	Метаболизм ксенобиотиков	Анализ печеночного клиренса лекарственных препаратов	IIb	C
Визуализация	Стеатоз печени	MPT-PDFF	IIa	A
	Относительный объем печени	КТ, MPT	IIa	C
	Печеночный кровоток	ИВ-доплер, MPT	IIa	C
Биохимический и молекулярный анализ	Альбумин	ИФА ПК	IIa	B
	ОХС, ЛПВП, ЛПНП, ТАГ, PCSK9, С4	ИФА ПК	IIa	B
	АроЕ, АроС4	ИФА ПК	IIa	B
	АЛТ, ЩФ, ГГТ	ИФА ПК	IIa	B
	С-реактивный белок	ИФА ПК	IIa	B
	IGF1	ИФА ПК	IIa	B
	Остеопонтин	ИФА ПК	IIb	C
	MANF	ИФА ПК	IIb	C
	CH3L1	ИФА ПК	IIb	C
	Метилирование ДНК	Метилспецифичная ПЦР РВМС	IIa	C

Примечание: * – воспроизведено из [57].
КР – класс рекомендации; УД – уровень доказательности; С4 – 7 α -гидрокси-4-холестен-3-он; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин-кексинового типа 9; ИФА ПК – иммуноферментный анализ плазмы крови; ФСК – фактор свертывания крови; MPT – магнитно-резонансная томография; PDFF – протонная плотность жировой фракции; КТ – компьютерная томография; ИВ – импульсно-волновой; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТАГ – триацилглицериды; АроЕ – аполипопротеин Е; АроС4 – аполипопротеин С4; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – γ -глутамилтрансфераза; IGF1 – инсулиноподобный фактор роста-1; MANF – нейротрофический фактор мезэнцефальных астроцитов; CH3L1 – хитиназа-3-подобный белок-1; ПЦР РВМС – полимеразная цепная реакция моноклеарных клеток периферической крови.

130

Рис. 2. Биомаркеры старения печени*



Примечание: * – адаптировано из [57].
ЛО – липидный обмен; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ТАГ – триацилглицериды; С4 – 7 α -гидрокси-4-холестен-3-он; PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин-кексинового типа 9; АроЕ – аполипопротеин Е; АроС4 – аполипопротеин С4; СРБ – С-реактивный белок; IGF1 – инсулиноподобный фактор роста-1; CH3L1 – хитиназа-3-подобный белок-1; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – γ -глутамилтрансфераза; ОП – остеопонтин; MANF – нейротрофический фактор мезэнцефальных астроцитов; ДНКм – метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты; ПК – печеночный клиренс; ФСК – факторы свертывания крови; MPT – магнитно-резонансная томография; ИВ – импульсно-волновой; PDFF – протонная плотность жировой фракции.

ческом, клеточном, тканевом и органно-системном. Системные факторы старения печени, являющиеся следствием параллельного старения других органов, включают хроническое вялотекущее воспаление (инфламмейджинг), иммуностарение, изменения нейроэндокринной регуляции и состава кишечного микробиома. Для всех основных клеточных популяций печени в той или иной степени

справедливы все описанные механизмы старения, однако клетки каждого вида по мере старения склонны приобретать свой индивидуальный морфофункциональный фенотип. Понимание ключевых механизмов этого процесса может помочь в разработке эффективных стратегий замедления старения печени и подходов к поддержанию ее функциональной активности.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908: 244–54.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>. PMID: 10911963.
2. Mancuso P., Bouchard B. The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 137.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00137>. PMID: 30915034. PMCID: PMC6421296.
3. Guarner V., Rubio-Ruiz M.E. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol.* 2015; 40: 99–106.
<https://doi.org/10.1159/000364934>. PMID: 25341516.
4. Курган Н.Д., Панова Е.И., Силакова Л.В. с соавт. Перспективы оценки биологического и иммунологического возраста человека по факторам крови. *Наука и инновации в медицине.* 2021; 6(4): 19–39. [Kurgan N.D., Panova E.I., Silakova L.V. et al. Prospects for assessing the biological and immunological age of a person by blood factors. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science & Innovations in Medicine.* 2021; 6(4): 19–39 (In Russ.)].
<https://doi.org/10.35693/2500-1388-2021-6-4-19-39>. EDN: EYAXRX.
5. Prata L.G.P.L., Ovsyannikova I.G., Tchkonja T., Kirkland J.L. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin Immunol.* 2018; 40: 101275.
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.04.003>. PMID: 31088710. PMCID: PMC7061456.
6. Hoenicke L., Zender L. Immune surveillance of senescent cells – biological significance in cancer- and non-cancer pathologies. *Carcinogenesis.* 2012; 33(6): 1123–26.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgs124>. PMID: 22470164.
7. Ovadya Y., Landsberger T., Leins H. et al. Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 5435.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07825-3>. PMID: 30575733. PMCID: PMC6303397.
8. Lin Y., Li Q., Liang G. et al. Overview of innate immune cell landscape in liver aging. *Int J Mol Sci.* 2023; 25(1): 181.
<https://doi.org/10.3390/ijms25010181>. PMID: 38203352. PMCID: PMC10778796.
9. Grizzi F., Di Caro G., Laghi L. et al. Mast cells and the liver aging process. *Immun Ageing.* 2013; 10(1): 9.
<https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-9>. PMID: 23496863. PMCID: PMC3599827.
10. 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.
11. 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.
12. Palmisano B.T., Zhu L., Stafford J.M. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1043: 227–56.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_12. PMID: 29224098. PMCID: PMC5763482.
13. Nucci R.A.B., Teodoro A.C.S., Neto W.K. et al. Effects of testosterone administration on liver structure and function in aging rats. *Aging Male.* 2017; 20(2): 134–37.
<https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1284779>. PMID: 28590831.
14. Tsuneki H., Tokai E., Nakamura Y. et al. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance via daily bidirectional regulation of autonomic nervous system in mice. *Diabetes.* 2015; 64(2): 459–70.
<https://doi.org/10.2337/db14-0695>. PMID: 25249578.
15. Terziev D., Terzieva D. Experimental data on the role of melatonin in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Biomedicines.* 2023; 11(6): 1722.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11061722>. PMID: 37371817. PMCID: PMC10296645.
16. Giunta S., Xia S., Pelliccioni G., Olivieri F. Autonomic nervous system imbalance during aging contributes to impair endogenous anti-inflammatory strategies. *Geroscience.* 2024; 46(1): 113–27.
<https://doi.org/10.1007/s11357-023-00947-7>. PMID: 37821752. PMCID: PMC10828245.
17. Amir M., Yu M., He P., Srinivasan S. Hepatic autonomic nervous system and neurotrophic factors regulate the pathogenesis and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 62.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00062>. PMID: 32175323. PMCID: PMC7056867.
18. Poulouse N., Raju R. Aging and injury: Alterations in cellular energetics and organ function. *Aging Dis.* 2014; 5(2): 101–8.
<https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500101>. PMID: 24729935. PMCID: PMC3966668.
19. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология.* 2020; 9(2): 42–55. [Kaybysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Human microbiome: age-related changes and functions. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2020; 9(2): 42–55 (In Russ.)].
<https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>. EDN: YKXBBQ.
20. Fusco W., Lorenzo M.B., Cintoni M. et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: Key components of the human gut microbiota. *Nutrients.* 2023; 15(9): 2211.
<https://doi.org/10.3390/nu15092211>. PMID: 37432351. PMCID: PMC10180739.

21. Zeng S.-Y., Liu Y.-F., Liu J.-H. et al. Potential effects of Akkermansia muciniphila in aging and aging-related diseases: Current evidence and perspectives. *Aging Dis.* 2023; 14(6): 2015–27. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0325>. PMID: 37199577. PMCID: PMC10676789.
22. Visekruna A., Luu M. The role of short-chain fatty acids and bile acids in intestinal and liver function, inflammation, and carcinogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 703218. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.703218>. PMID: 34381785. PMCID: PMC8352571.
23. Frommherz L., Bub A., Hummel E. et al. Age-related changes of plasma bile acid concentrations in healthy adults – results from the cross-sectional KarMeN Study. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153959>. PMID: 27092559. PMCID: PMC4836658.
24. Chen Z., Ruan J., Li D. et al. The role of intestinal bacteria and gut-brain axis in hepatic encephalopathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 10: 595759. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.595759>. PMID: 33553004. PMCID: PMC7859631.
25. Wiemann S.U., Satyanarayana A., Tsahuridu M. et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *FASEB J.* 2002; 16(9): 935–42. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0977com>. PMID: 12087054.
26. Chipchase M.D., O'Neill M., Melton D.W. Characterization of premature liver polyploidy in DNA repair (Erc1)-deficient mice. *Hepatology.* 2003; 38(4): 958–66. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50421>. PMID: 14512883.
27. 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.
28. Irvine K.M., Skoien R., Bokil N.J. et al. Senescent human hepatocytes express a unique secretory phenotype and promote macrophage migration. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(47): 17851–62. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17851>. PMID: 25548483. PMCID: PMC4273135.
29. Huda N., Liu G., Hong H. et al. Hepatic senescence, the good and the bad. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(34): 5069–81. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i34.5069>. PMID: 31558857. PMCID: PMC6747293.
30. Matsutani T., Kang S.C., Miyashita M. et al. Liver cytokine production and ICAM-1 expression following bone fracture, tissue trauma, and hemorrhage in middle-aged mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 292(1): G268–74. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00313.2006>. PMID: 16959950.
31. Aravinthan A., Challis B., Shannon N. et al. Selective insulin resistance in hepatocyte senescence. *Exp Cell Res.* 2015; 331(1): 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.09.025>. PMID: 25263463.
32. Bonnet L., Alexandersson I., Baboota R.K. et al. Cellular senescence in hepatocytes contributes to metabolic disturbances in NASH. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 957616. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957616>. PMID: 36072934. PMCID: PMC9441597.
33. Ghiraldini F.G., Silva I.S., Mello M.L.S. Polyploidy and chromatin remodeling in hepatocytes from insulin-dependent diabetic and normoglycemic aged mice. *Cytometry A.* 2012; 81(9): 755–64. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22102>. PMID: 22837107.
34. Navarro A., Boveris A. Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 287(5): R1244–49. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00226.2004>. PMID: 15271654.
35. Daum B., Walter A., Horst A. et al. Age-dependent dissociation of ATP synthase dimers and loss of inner-membrane cristae in mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(38): 15301–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305462110>. PMID: 24006361. PMCID: PMC3780843.
36. Aravinthan A.D., Alexander G.J. Hepatocyte senescence explains conjugated bilirubinaemia in chronic liver failure. *J Hepatol.* 2015; 63(2): 532–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.031>. PMID: 25839405.
37. Tabibian J.H., O'Hara S.P., Splinter P.L. et al. Cholangiocyte senescence by way of N-ras activation is a characteristic of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2014; 59(6): 2263–75. <https://doi.org/10.1002/hep.26993>. PMID: 24390753. PMCID: PMC4167827.
38. Ferreira-Gonzalez S., Lu W.-Y., Raven A. et al. Paracrine cellular senescence exacerbates biliary injury and impairs regeneration. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 1020. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03299-5>. PMID: 29523787. PMCID: PMC5844882.
39. Cazzagon N., Sarcognato S., Floreani A. et al. Cholangiocyte senescence in primary sclerosing cholangitis is associated with disease severity and prognosis. *JHEP Rep.* 2021; 3(3): 100286. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100286>. PMID: 34041468. PMCID: PMC8141934.
40. Meadows V., Baiocchi L., Kundu D. et al. Biliary epithelial senescence in liver disease: There will be SASP. *Front Mol Biosci.* 2021; 8: 803098. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.803098>. PMID: 34993234. PMCID: PMC8724525.
41. Al Suraihi M.S., Trusconi C.E., Splinter P.L. et al. Senescent cholangiocytes release extracellular vesicles that alter target cell phenotype via the epidermal growth factor receptor. *Liver Int.* 2020; 40(10): 2455–68. <https://doi.org/10.1111/liv.14569>. PMID: 32558183. PMCID: PMC7669612.
42. Maeso-Díaz R., Ortega-Ribera M., Fernández-Iglesias A. et al. Effects of aging on liver microcirculatory function and sinusoidal phenotype. *Aging Cell.* 2018; 17(6): e12829. <https://doi.org/10.1111/ace1.12829>. PMID: 30260562. PMCID: PMC6260924.
43. Grosse L., Bulavin D.V. LSEC model of aging. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(11): 11152–60. <https://doi.org/10.18632/aging.103492>. PMID: 32535553. PMCID: PMC7346042.
44. Le Couteur D.G., Cogger V.C., McCuskey R.S. et al. Age-related changes in the liver sinusoidal endothelium: A mechanism for dyslipidemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1114: 79–87. <https://doi.org/10.1196/annals.1396.003>. PMID: 17804522.

45. Cogger V.C., Svistounov D., Warren A. et al. Liver aging and pseudocapillarization in a Werner syndrome mouse model. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69(9): 1076–86.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glt169>. PMID: 24149428. PMCID: PMC4158411.
46. Duan J.-L., Liu J.-J., Ruan B. et al. Age-related liver endothelial zonation triggers steatohepatitis by inactivating pericentral endothelium-derived C-kit. *Nat Aging*. 2023; 3(3): 258–74.
<https://doi.org/10.1038/s43587-022-00348-z>. PMID: 37118422.
47. van der Loo B., Labugger R., Aebischer C.P. et al. Age-related changes of vitamin A status. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004; 43(1): 26–30.
<https://doi.org/10.1097/00005344-200401000-00005>. PMID: 14668564.
48. Krizhanovsky V., Yon M., Dickins R.A. et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*. 2008; 134(4): 657–67.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.049>. PMID: 18724938. PMCID: PMC3073300.
49. Verma S., Tachtatzis P., Penrhyn-Lowe S. et al. Sustained telomere length in hepatocytes and cholangiocytes with increasing age in normal liver. *Hepatology*. 2012; 56(4): 1510–20.
<https://doi.org/10.1002/hep.25787>. PMID: 22504828.
50. 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.
51. Bloomer S.A., Moyer E.D. Hepatic macrophage accumulation with aging: Cause for concern? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021; 320(4): G496–G505.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00286.2020>. PMID: 33470190.
52. Heil M.F., Dingman A.D., Garvey J.S. Antigen handling in ageing. III. Age-related changes in antigen handling by liver parenchymal and nonparenchymal cells. *Mech Ageing Dev*. 1984; 26(2–3): 327–40.
[https://doi.org/10.1016/0047-6374\(84\)90104-0](https://doi.org/10.1016/0047-6374(84)90104-0). PMID: 6482526.
53. Stahl E.C., Haschak M.J., Popovic B., Brown B.N. Macrophages in the aging liver and age-related liver disease. *Front Immunol*. 2018; 9: 2795.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02795>. PMID: 30555477. PMCID: PMC6284020.
54. Hilmer S.N., Cogger V.C., Le Couteur D.G. Basal activity of Kupffer cells increases with old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62(9): 973–78.
<https://doi.org/10.1093/gerona/62.9.973>. PMID: 17895435.
55. Sun W.B., Li K., Ma R.L., Han B.L. Effect of aging on Kupffer cell membrane phospholipid function: Modulation by vitamin E. *World J Gastroenterol*. 1996; 2(4): 215–17.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v2.i4.215>.
56. Li L., Cui L., Lin P. et al. Kupffer-cell-derived IL-6 is repurposed for hepatocyte dedifferentiation via activating progenitor genes from injury-specific enhancers. *Cell Stem Cell*. 2023; 30(3): 283–299.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.009>. PMID: 36787740.
57. Aging Biomarker Consortium, Jiang M., Zheng Z., Wang X. et al. A biomarker framework for liver aging: The Aging Biomarker Consortium consensus statement. *Life Medicine*. 2024; 3(1): lnae004.
<https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnae004>.

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.okovityi@pharminnotech.com

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

ABOUT THE AUTHORS:

Veronika A. Prihodko, 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.okovityi@pharminnotech.com

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