

Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения

Акашева Д. У., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Найденко Е. В., Ткачева О. Н.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Старение сердца — сложный процесс, включающий множество клеточных и молекулярных изменений на клеточном и молекулярном уровнях и приводящих к формированию разных фенотипов старения внутри одного вида. Согласно теориям старения на молекулярно-генетическом уровне взаимодействуют несколько механизмов, включая соматические мутации, укорочение теломер, окислительный стресс и дефекты митохондрий. Наиболее признанные на сегодня теории старения, а также морфологические признаки старения сердца на кле-

точном, субклеточном и органном уровнях представлены в этой статье.

Ключевые слова: старение, продолжительность жизни, теломеры, окислительный стресс, апоптоз.

Поступила 22/06–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 88–94

Heart and age (part I): ageing theories and morphological changes

Akasheva D. U., Strazhesko I. D., Dudinskaya E. N., Naydenko E. V., Tkacheva O. N.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Heart ageing is a complex process including multiple cellular and molecular-level changes and resulting in different ageing phenotypes within the same biological species. According to the existing ageing theories, the multiple interacting mechanisms of ageing include somatic mutations, telomere shortening, oxidative stress, and mitochondrial defects. The review presents the most accepted ageing theories and

discusses morphological characteristics of heart ageing on subcellular, cellular, and organ levels.

Key words: ageing, life expectancy, telomeres, oxidative stress, apoptosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 88–94

Человек начинает стареть с ~25-летнего возраста. Постепенно, вначале медленно, а затем с постоянным ускорением, происходит ухудшение работы всех органов и систем, причем этот процесс идет практически одновременно во всем организме. Нарушаются его функциональные и защитные свойства, в результате появляются хронические заболевания, которые принято называть ассоциированными с возрастом. Сердце человека не является исключением и также претерпевает с возрастом ряд морфологических и функциональных изменений.

Изучение закономерностей процессов старения имеет большую историю, что, вероятно, обусловлено стремлением не только к пониманию причин, механизмов этого явления, но и к практической реализации полученных знаний с целью увеличения продолжительности жизни, создания условий полного использования биологических и видовых возможностей.

До сих пор не выработана единая универсальная теория старения. Предложено много теорий, которые являются не только не взаимоисключающими, а, скорее, дополняющими друг друга. В первой части обзора представлены наиболее известные в настоящее время теории старения сердца, а также морфологические изменения, сопровождающие этот процесс.

Определения и сокращения:

- *Аллели* — различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках гомологич-

ных хромосом и определяющие альтернативные варианты развития одного и того же признака.

- *АФК* (активные формы кислорода) — ионы кислорода, свободные радикалы (СР), небольшие молекулы с исключительной реактивностью благодаря наличию неспаренного электрона на внешнем электронном уровне.
- *Возраст — физическое время жизни человека:*
 - *возраст календарный* (хронологический) — период времени от момента рождения до настоящего или любого другого момента исчисления.
 - *возраст биологический* — понятие, отражающее степень морфологического и физиологического развития организма;
- *Делеции* — хромосомные перестройки, при которых происходит потеря участка хромосомы.
- *Естественный отбор* — основной движущий фактор эволюции организмов, результат наследственной изменчивости и борьбы за существование.
- *Мутации* — внезапные, наследуемые изменения генетического материала, вызывающие изменения каких-либо признаков и свойств организма.
- *Полиморфизм генов* — отличия последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в геноме представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (903) 526–44–81

E-mail: dariga-akasheva@yandex.ru

[Акашева Д. У.* — с. н. с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Стражеско И. Д. — в. н. с. отдела, Дудинская Е. Н. — с. н. с. отдела, Найденко Е. В. — аспирант, Ткачева О. Н. — руководитель отдела].

- Продолжительность жизни — время, прожитое отдельным индивидуумом; может иметь следующие значения:
- *максимальная продолжительность жизни* — максимум продолжительности жизни в группе при идеальных условиях;
- *средняя продолжительность жизни* — статистическое выражение ожидаемой продолжительности жизни;
- *долгожительство* — индивидуальная продолжительность жизни плюс выживание сверх средней продолжительности жизни для данного вида.
- *Репарация ДНК* — функция клеток, заключающаяся в способности исправлять повреждения молекул ДНК.
- *Экспрессия генов* — это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт — рибонуклеиновую кислоту (РНК) или белок.
- *мтДНК* — митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота.
- *ядДНК* — ядерная дезоксирибонуклеиновая кислота.

Современный взгляд на старение сердца: теории и исследования.

По определению, старение — это закономерно наступающий период возрастного развития, сопровождающийся накоплением процессов деградации и изнашивания, снижением способности индивидуума к размножению и выживанию, который следует за периодом роста и развития.

Старение сердца, как и старение в целом, представляет собой довольно сложный и многофакторный процесс. Во многом это обусловлено разнородностью тканей, формирующих сердце, а также наличием постоянной гемодинамической нагрузки. За сут сердце способно сделать до 100 тыс. ударов (уд.), за всю жизнь это число превосходит 2,5 млрд. Его старение сопровождается множеством клеточных и молекулярных изменений, приводящих к прогрессивному и постепенно нарастающему снижению физиологических функций, которое неизбежно происходит с течением времени во всех живых организмах и заканчивается смертью.

Согласно теориям старения, на молекулярно-генетическом уровне взаимодействуют несколько механизмов, включая соматические мутации, укорочение теломер, окислительный стресс (ОС) и дефекты митохондрий (Мтх). Большинство из этих процессов создают значительные повреждения сердечных макромолекул, однако, сколько потребуются погибших клеток для нарушения функции не известно.

Большинство современных теорий старения сердца основаны на принципе накопления разной степени повреждений ядерных и мтДНК. Несмотря на разнообразие систем репарации ДНК, в процессе старения происходит повреждение и модификация ее структуры под воздействием ряда агрессивных эпигенетических факторов и образа жизни. Многие работы показали увеличение числа соматических мутаций и других форм повреждения ДНК при старении, предлагая репарацию ДНК в качестве важного фактора поддержки долголетия клеток [1]. Некоторые мутации, возникающие в результате повреждения, способны ускорять начало старения [2]. Одним из факторов, вызывающим повре-

ждение ДНК, является ОС, давший начало свободно-радикальной теории старения.

Свободно-радикальная теория старения

Согласно свободно-радикальной теории, старение клетки — есть результат ее вредоносного повреждения СР — АФК. Они синтезируются, в основном, в Мтх и обладают высокой реактивной способностью. При контакте таких агрессивных молекул с другими биохимическими соединениями, в т.ч. с ДНК, белками, липидами клеточных мембран, может происходить их повреждение. Накопление этих повреждений и снижение способности клетки к удалению продуктов разрушения является сутью данной теории старения [3].

Большое количество исследований показали влияние окислительного повреждения на нуклеиновые кислоты, в частности ДНК, в виде генераций точечных мутаций, делеций, которые накапливаются с возрастом [4]. Особенно подвержены повреждению ДНК Мтх ввиду возможной близости нахождения АФК. При этом сами Мтх могут быть основной мишенью накопления вызываемых АФК повреждений [5]. Повышенный уровень мутаций мтДНК еще больше увеличивает количество АФК, тем самым способствуя дальнейшему накоплению мутаций, образуя порочный круг [6].

Критическим моментом является поддержание стабильного состояния Мтх в процессе старения. Их целостность зависит от огромного количества биомолекул, часть из которых, кроме эндогенного биосинтеза, может поступать в организм непосредственно из пищи и пищевых добавок. С учетом важности для биоэнергетики Мтх таких соединений, как L-карнитин/ацетил-L-карнитин, коэнзим Q10 (CoQ10) и липоевая кислота, повышение их уровня в организме посредством диетических или фармацевтических вмешательств считается перспективной стратегией сохранения здоровья и замедления старения [7].

Повышение с возрастом синтеза АФК ассоциировано и с повреждением других внутриклеточных органелл, различных макромолекул миоцитов (белков, липидов). Это влечет за собой изменение свойств мембран, нарушение работы ферментных систем и, как следствие, уменьшение количества стареющих клеток.

Из теории следует, что синтез антиокислительных соединений может стать ключом к замедлению старения сердца [8]. Получены данные, что при увеличении активности антиокислителя каталазы отмечается замедление развития ассоциированного с возрастом атеросклероза, снижение СР и уровня делеций мтДНК в миоцитах, в результате продолжительность жизни увеличивается на 20% [9].

Начинают появляться экспериментальные данные, не согласующиеся с теорией. Было показано, что удаление гена митохондриальной супероксиддисмутазы (Sod-2) не только не привело к сокращению продолжительности жизни круглых червей *Caenorhabditis elegans*, но и продемонстрировало их повышенную жизнеспособность [10]. Чрезмерная экспрессия основных антиокислительных ферментов (АОФ) у мышей в ряде опытов не увеличивала продолжительность их жизни [11].

Объяснением этому стало то, что АФК являются важными сигнальными молекулами, в функции которых, кроме всего прочего, входит участие в росте и пролиферации клеток, и тотальное снижение их уровня до нефизио-

логически низких значений обуславливает возможность подавления пролиферации клеток [12]. Есть описания, что антиоксиданты при ряде условий могут выступать в роли потенциальных про-окислителей [13].

Перечисленные результаты не противоречат более ранним публикациям. Это лишь служит подтверждением того, что гиперэкспрессия антиоксидантов и снижение выработки АФК оказывают незначительное влияние на увеличение продолжительности жизни. Судя по всему, усиленная защита от действия СР должна сопровождаться рядом других изменений [14].

Теломерная теория старения

В поисках причин старения клетки была выявлена некоторая особенность строения ДНК, меняющаяся с возрастом. Было доказано, что на конце хромосом имеются специализированные ДНК-белковые структуры — теломеры, которые сокращаются после каждой репликации. Через ряд клеточных циклов, длина теломер достигает критического размера, что приводит к хромосомным аномалиям и клеточной смерти или старению. Используя данные о принципах синтеза ДНК в клетках, А. М. Оловников в 1971 г. предположил существование механизма, компенсирующего укорочение теломер за счет добавления повторяющихся последовательностей ДНК, названного теломеразой. Она представлена белковым компонентом — обратной транскриптазой и молекулой РНК, которая используется в качестве матрицы для обратной транскрипции во время удлинения теломер [15].

В эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках (ГМК) и кардиомиоцитах (КМЦ) активность теломеразы является недостаточной. Искусственно индуцированная экспрессия белкового компонента теломеразы в культуре этих клеток, приводит к восстановлению активности теломеразы и остановке процесса старения [16].

Учеными было отмечено, что чем короче теломеры, тем старше клетка. И наоборот: если активность теломеразы, достраивающей теломеры, высока и постоянно поддерживается одинаковая длина теломера, — клетка не стареет [17].

Например, в ряде исследований установили корреляционную связь между длиной теломер в мононуклеарах периферической крови и функцией левого желудочка сердца (ЛЖ) посредством оценки фракции выброса (ФВ) у группы пациентов >85 лет [18]. Большое влияние на длину теломер оказали и такие факторы, как ОС [19], ультрафиолетовое (УФ) -облучение [20], курение [21].

Наличие возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз предопределяло обнаружение более коротких теломер, однако, установить, что является причиной, а что следствием, пока не удалось [22].

На основе этих выводов возникло предположение, что длина теломер может являться биомаркером старения и возрастных заболеваний.

Выяснено также, что нарушение функционирования теломеразы достаточно для развития тяжелых поврежденных теломер, не сопровождающихся их укорочением, но приводящих к преждевременной дегенерации тканей, формированию очагов неоплазии и гибели клеток [23]. Поскольку разрушение теломер влияет на процесс старения сердца, основные исследования в настоящее время направлены на сохранение целостности ДНК и в особенности ее теломерных участков [24].

Таким образом, теломерная теория стала предметом многих современных исследований, практической реализации идей о замедлении процессов старения и ряда заболеваний. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования для решения многих неясных вопросов.

Генетическая теория старения

В течение последних лет ведется поиск кандидатов на роль генов старения и долгожительства у человека. Выделен ряд генов, влияющих на продолжительность жизни клеток: ген белка p53, ген bcl-2.

Показано, что ген bcl-2 блокирует программируемую гибель клетки, препятствует токсическому эффекту гидроксильных радикалов, защищая стареющие клетки от ОС [25]. Ген белка p53 также является чрезвычайно важным как для контроля эволюции раковых клеток, ограничивая их бесконтрольный рост, так и для клеточного старения, выполняя функцию удаления старых, нефункционирующих клеток [26].

С 1990 г опубликованы результаты нескольких исследований, в которых была показана связь некоторых полиморфизмов генов с долгожительством, а также снижением частоты заболеваний, в т.ч. ССЗ. К примеру, выявлено, что полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) обуславливает предрасположенность к ишемической болезни сердца (ИБС) и является ФР для развития инфаркта миокарда (ИМ). У долгожителей наблюдалось однотипное снижение частоты гомозиготного D/D-генотипа гена АПФ [27].

Выявлена положительная связь между снижением частоты полиморфизма генов апополипротеина (апо) В и апо Е и увеличением продолжительности жизни за счет влияния на гомеостаз холестерина (ХС) [28]. Полиморфизм гена TLR4ASP299GLY имеет более низкую частоту у пациентов, перенесших ИМ, по сравнению с контрольной группой. Долгожители показывают более высокую частоту этого аллеля [29].

Таким образом, полиморфизм генов может предопределять как долгожительство, так и сокращение продолжительности жизни за счет участия их в развитии заболеваний, связанных с возрастом.

Теория апоптоза

Один из современных исследователей биохимиков академик Скулачев В. П. выдвинул теорию, согласно которой старение есть следствие клеточного апоптоза — процесса запрограммированной гибели клетки. Биологическая роль апоптоза заключается в удалении клеток, поврежденных в процессе индивидуального развития, инфицированных бактериями или вирусами, а также генетически дефектных клеток. Тем самым осуществляется поддержание численности клеток тканей на функционально необходимом количественном уровне [30].

Индукция апоптоза в КМЦ сопровождается появлением в цитозоле таких субстанций как цитохром С, эндонуклеаза G, которые приводят к расщеплению субклеточных структур с их дальнейшим фагоцитозом и гибели клетки [31]. Цитохром С является одним из маркеров апоптоза. Доказано, что его выделение приводит к ремоделированию внутренней митохондриальной мембраны, нарушению метаболизма клетки, старению и/или сердечной недостаточности [32].

Была установлена корреляционная связь между уровнем цитохрома С и накоплением мутаций в ДНК, характерным для «старых» клеток [33].

Согласно этой теории, исполнителями апоптоза являются Мтх, а катализаторами процесса — АФК [34]. Опыты, проведенные *in vitro*, показали, что увеличение митохондриального ОС и снижение выработки энергии Мтх приводит к активации апоптоза [35].

С возрастом наблюдается изменение регуляции апоптоза во многих типах клеток. Например, в стареющем организме повышается чувствительность к индукции апоптоза для КМЦ, а также для макрофагов, нейронов, ооцитов. В то время как у фибробластов наблюдается снижение чувствительности к апоптозу [36].

Процессы апоптоза контролируются различными ингибиторами, их кардиопротекторное действие обусловлено подавлением высвобождения цитохрома С и повреждения миокарда. Также существуют антиапоптотические белки (например, Bcl-2), локализованные на внешней мембране Мтх, которые укрепляют или реконструируют мембраны Мтх, тем самым предотвращая дисфункцию Мтх и развитие апоптоза.

Например, белок р66Shc, который локализуется в Мтх, недавно был идентифицирован как важная составляющая в контроле продолжительности жизни за счет регулирования митохондриального трансмембранного потенциала и ответа на ОС у млекопитающих. Мыши, содержащие гомозиготную делецию этого гена, имели большую продолжительность жизни (на 30%), повышенную стрессоустойчивость и сниженный уровень СР [37].

Апоптоз является потенциальным патогенетическим фактором различных ССЗ: дилатационной и ишемической кардиомиопатии, хронической СН, атеросклероза, аритмогенной дисплазии правого желудочка.

Нейроэндокринная (элевационная) теория старения

Эта теория была выдвинута и обоснована в начале 50-х годов прошлого века В. М. Дильманом. Механизм старения, согласно этой теории, начинается с постоянного возрастания порога чувствительности гипоталамуса к уровню гормонов в крови. В итоге увеличивается концентрация циркулирующих гормонов. Как результат, возникают различные формы патологических состояний, в т.ч. характерные для старческого возраста: ожирение (Ож), сахарный диабет (СД), атеросклероз, метаболическая иммунодепрессия, АГ. Другими словами, в организме существуют большие биологические часы, которые отсчитывают отпущенное ему время жизни от рождения до смерти. Эти часы в определенный момент запускают деструктивные процессы в организме, которые принято называть старением [38]. Именно эта теория старения способствовала открытию новых подходов к профилактике преждевременного старения и связанных с ним болезней.

Теория накопления поврежденных белков

В процессе жизнедеятельности КМЦ важен нормальный обмен белков. С возрастом увеличивается количество АФК, которые при взаимодействии с белками окисляют их. Кроме того, при старении снижается активность систем репарации. Все это приводит к повреждению белков, их накоплению и нарушению функций клетки. Существует мнение, что с возрастом действительно происходит накопление поврежденных белков, которое может отвечать за некоторые ассоциированные с возрастом болезни [39]. Одной из таких реакций стало гликозилирование — образование химической связи между глюкозо-альдегидным соединением и аминокислотами.

Коллаген, эластин и базальная мембрана наиболее чувствительны к подобного рода реакциям. Накопление интерстициального коллагена в сердце и увеличение этих процессов с возрастом приводят к ремоделированию ЛЖ и развитию диастолической дисфункции. Экспериментально было показано, что у молодых животных с СД при гипергликемии отмечалось раннее повышение жесткости миокарда [40].

Морфологические изменения сердца при старении

Морфологические изменения на клеточном уровне

Морфологические изменения в сердце, происходящие с возрастом, характеризуются потерей КМЦ с последующей гипертрофией оставшихся жизнеспособных клеток. Было подсчитано, что в возрасте 17–90 лет в сердце человека погибает ~1/3 КМЦ [41].

Уменьшение количества КМЦ является важным патогенетическим звеном, объясняющим многие процессы ремоделирования сердца при старении. С возрастом происходит потеря не только клеток миокарда, но и клеток проводящей системы сердца, в частности синоатриального и атриовентрикулярного (АВ) -узла, что индуцирует различные нарушения ритма и проводимости.

Ранее считалось, что КМЦ заканчивают свою митотическую активность еще в неонатальном периоде и у взрослых организмов регенерации сердечных клеток при повреждении не происходит. Однако позже появились экспериментальные данные о том, что синтез ДНК продолжается и много лет после рождения ребенка. Хотя с возрастом синтез несколько снижается [42].

Были выдвинуты предположения, что источником новых КМЦ могут быть прогениторные клетки, выделенные из жировой ткани или костного мозга [43]. Показано, что с возрастом снижается функциональность таких клеток-предшественников, а также их количество, что неизбежно ведет к клеточной потере и старению [44]. Также экспериментально подтверждено снижение уровня эндотелиальных клеток-предшественников при развитии атеросклероза [45, 46], СН [47]. А при высоком уровне этих клеток наблюдается торможение процессов ремоделирования ЛЖ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом [48].

При этом постоянное обновление клеточных компонентов требует утилизации поврежденных макромолекул и дефектных органелл с целью замены их на вновь синтезируемые. Существует множество подобных систем — наибольший интерес с точки зрения старения представляет аутофагия. В процессе аутофагии внутри клетки формируется аутофагосома, в которой происходит накопление поврежденного материала. Затем аутофагосома сливается с лизосомой и подвергается ферментативному расщеплению [49].

Аутофагии подвергаются и Мтх. С возрастом активность этого процесса снижается, в клетке накапливаются «старые» Мтх, увеличенные в объеме, с измененной структурой. Это влечет за собой нарушение функции клетки и ее гибель.

Помимо уменьшения количества КМЦ при старении наблюдают также ряд морфологических изменений в оставшихся клетках. В КМЦ происходит отложение липидов, липофусцина — нерастворимого пигмента старения, снижение синтеза белков, в т.ч. сократительных.

Была показана корреляционная связь между накоплением в клетке «старых» митохондрий и липофусцина [50]. Липофусцин снижает аутофаготическую мощь клетки, тем самым повышает количество поврежденных в ней органелл и приводит к старению [51]. Клетки, нагруженные липофусцином, имеют большую чувствительность к окислительному повреждению.

Старение КМЦ проявляется изменением соотношения периодов сокращения и расслабления, которое во многом происходит благодаря нарушению кальциевого гомеостаза. С возрастом в КМЦ уменьшается количество и активность кальциевых каналов L-типа. Ток кальция в клетках старых крыс инактивируется более медленно, чем в клетках молодых, что обуславливает увеличение потенциала действия. В результате снижения и нарушения функции саркоплазматического ретикулума снижается его способность к обратному захвату кальция. С возрастом замедляется работа кальций-натриевого насоса. Все это приводит к накоплению цитоплазматического кальция, увеличению продолжительности периода сокращения и снижению скорости сокращения [52]. Эти процессы являются адаптивными, поскольку сокращения миокарда с меньшей скоростью энергетически выгодно.

В условиях постоянной гемодинамической нагрузки на миокард и потери КМЦ с возрастом без соответствующего прироста сократительной способности неизбежно развивается реактивная гипертрофия КМЦ, которая увеличивает объем клеток. При этом увеличенные КМЦ не способны к пролиферации в ответ на повышение рабочей нагрузки. Снижается острая реакция на стресс [53].

Процессы, лежащие в основе старения сердца, затрагивают не только КМЦ, но и интерстициальное пространство. С возрастом наблюдается диффузная пролиферация межклеточного вещества, которая выражается в повышении количества фибробластов и/или изменении их функции. Они начинают интенсивно синтезировать коллагеновые волокна. Отмечается увеличение их количества и толщины в результате повышения межмолекулярных сшивок коллагена. В интерстиции с возрастом увеличивается содержание жира и эластичных волокон. Все это ведет к появлению так называемого интерстициального фиброза [54].

Механизм, ответственный за повышение миокардиального фиброза в «стареющем» миокарде, в настоящее время не известен. Есть предположения, что фиброз является следствием замены погибших КМЦ на соединительную ткань. Многие хронические ССЗ могут приводить к так называемому реактивному фиброзу. Большое значение в активации этого процесса имеет также повышение уровней ангиотензина II, альдостерона, эндотелина, цитокинов [55].

Таким образом, уменьшение количества клеток, увеличение их объема и накопление соединительной ткани в миокарде являются основными признаками гипертрофического ремоделирования «стареющего» миокарда.

Морфологические изменения на органном уровне

С возрастом увеличивается масса сердца, толщина его стенок, главным образом, левых отделов, что проявляется в виде гипертрофии миокарда. Увеличивается объем камер сердца. При старении из-за увеличения объема левых отделов сердца усиливается напряжение его стенок для создания более высокого диастолического давления, способного преодолеть избыточную постнагрузку. Длительное напряжение миокардиальной стенки способствует развитию гипертрофии. Увеличение

массы миофибрилл является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание силы сокращения миокарда и снижения напряжения в стенке ЛЖ [56].

При старении происходит утолщение эндокарда, более заметное в левом предсердии (ЛП), и отложение бляшек на его поверхности. Изменяется и структура ЛП, оно увеличивается в размере, повышается напряжение его стенок. Выявлена корреляционная связь между объемом ЛП и повышенной МТ, АГ, что нередко выявляется у лиц старшего возраста [57].

На старение сердца оказывает влияние не только потеря и модификация КМЦ, но и клетки интерстициального пространства — фибробласты, основная роль которых заключается в синтезе межклеточного матрикса. Интерстициальная ткань выполняет функцию поддержания структурной и функциональной целостности сердца и способствует координированной механической деятельности. Ассоциированное с возрастом ремоделирование миокарда и эндокарда во многом обусловлено развитием фиброза [58].

Распространение фиброза в миокарде приводит к появлению коллагеновых перегородок, которые изолируют сердечные клетки друг от друга и способствуют нарушению проведения импульсов и электрической нестабильности миокарда [59].

Как было отмечено ранее, при старении уменьшается количество пеймейкерных клеток в синусовом узле, что также предопределяет снижение максимальной ЧСС с возрастом [60].

Нередко в сердце отмечают отложение амилоида и кальция. У пациентов >80 лет определяемые уровни предсердного амилоида были найдены у >80% [61]. Сенильный системный амилоидоз способствует развитию инфильтративной кардиомиопатии (КМП), а также СН у лиц >80 лет. С возрастом увеличивается распространенность амилоидной рестриктивной КМП [62].

У большинства пожилых людей выявляют кальциноз створок клапанов и клапанного кольца. Наиболее часто поражаются митральный и аортальный клапаны. Кальциноз сердечных клапанов происходит в ответ на механический стресс и воспаление. Причем он является не только следствием дегенеративных (атеросклеротических) изменений, но и более сложных процессов, аналогичных кальцификации костей, в виде появления клеток, подобных остеобластам или фибробластам [63]. Процесс кальцификации также затрагивает клетки проводящей системы, что индуцирует различные нарушения ритма в старости [64].

Процессы биологического старения сердца сопровождаются прогрессирующим и необратимым снижением физиологических функций, что является наиболее распространенной причиной смерти у пожилых людей. Заболевания сердца, сопровождающие этот естественный процесс, относятся к внешним причинам старения сердца. Подавление изменений в сердечно-сосудистой системе, сопровождающих старение, может снизить риск развития ассоциированных с возрастом заболеваний. Определение и выбор тактики лечения требуют понимания того, что происходит в процессе старения, как на клеточном, так и на молекулярном уровнях.

Заключение

Старение сердца следует рассматривать в рамках наиболее признанных общих теорий старения. На моле-

кулярно-генетическом уровне взаимодействуют несколько механизмов: соматические мутации, укорочение теломера, дефекты метаболизма белков, накопление дефектных белков и дефекты митохондрий.

Основные признаки старения сердца на клеточном и субклеточном уровнях: уменьшение количества клеток, увеличение их объема, накопление в них липидов, липофусцина, замена КМЦ соединительной тканью.

Старение сердца морфологически проявляется утолщением миокарда и эндокарда, а также отложением в них кальция и амилоида, увеличением интерстициального фиброза, гипертрофией и/или дилатацией левых отделов сердца.

Понимание основных причин и механизмов старения приближает к возможности вмешиваться в клинические проявления старения и решать глобальную задачу продления жизни.

Литература

1. Burke A. Physiology and pathophysiology of poly (ADP-ribose)ylation. *Bioessays* 2001; 23: 795–806.
2. Karanjawala ZE, Lieber MR. DNA damage and aging. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 405–16.
3. Melov S, Ravenscroft J, Malik S, et al. Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science* 2000; 289: 1567–9.
4. LeDoux SP, Wilson GL. Base excision repair of mitochondrial DNA damage in mammalian cells. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2001; 68: 273–84.
5. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972; 20: 145–7.
6. Bandy B, Davison AJ. Mitochondrial mutations may increase oxidative stress: implications for carcinogenesis and aging? *Free Radic Biol Med* 1990; 8 (6): 523–39.
7. Jan Gruber, Sebastian Schaffer, Barry Halliwell. The mitochondrial free radical theory of ageing — Where do we stand? *Frontiers in Bioscience* 2008; 13: 6554–79.
8. Suh JH, Heath SH, Hagen T. Two subpopulations of mitochondria in the aging rat heart display heterogeneous levels of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 1064–72.
9. Ren J, Li Q, Wu S, Li SY, Babcock SA. Cardiac overexpression of antioxidant catalase attenuates aging-induced cardiomyocyte relaxation dysfunction. *Mech Ageing Dev* 2007; 128: 276–85.
10. Van Raamsdonk JM, Hekimi S. Deletion of the Mitochondrial Superoxide Dismutase sod-2 Extends Lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genetics* 2009; 5: 1–13.
11. Lee CK, Pugh TD, Klopp RG, et al. The impact of alpha-lipoic acid, coenzyme Q10 and caloric restriction on life span and gene expression patterns in mice. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 1043–57.
12. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 567–79.
13. Scott BC, Aruoma OI, Evans PJ, et al. Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. *Free Radic Res* 1994; 20: 119–33.
14. José Marín-García. Aging and the Heart. A Post-Genomic View. Springer 2008; 16–8.
15. Olovnikov AM. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Exp Gerontol* 1996; 31 (4): 443–8.
16. Young AT, Lakey JR, Murray AG, et al. In vitro senescence occurring in normal human endothelial cells can be rescued by ectopic telomerase activity. *Transplant Proc* 2003; 35: 2483–5.
17. Judin V. Long or a short ... or the Nobel Prize for the future of immortality. *Ezhenedel'nik Apteka* 2009; 49: 720. Russian (Юдин В. Долго ли, коротко ли..., или Нобелевская премия за будущее бессмертие. Еженедельник АПТЕКА 2009; 49: 720).
18. Collerton J, Martin-Ruiz C, Kenny A, et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study. *Eur Heart J* 2007; 28: 172–6.
19. Serra V, von Zglinicki T, Lorenz M, Saretzki G. Extracellular superoxide dismutase is a major antioxidant in human fibroblasts and slows telomere shortening. *J Biol Chem* 2003; 278: 6824–30.
20. Oikawa S, Tada-Oikawa S, Kawanishi S. Site-specific DNA damage at the GGG sequence by UVA involves acceleration of telomere shortening. *Biochemistry* 2001; 40: 4763–8.
21. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662–4.
22. Matthews C, Gorenne I, Scott S, et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress. *Circ Res* 2006; 99: 156–64.
23. Mikhail V. Blagosklonny. Impact papers on aging in 2009. *Aging, marh* 2010; 2 (3).
24. Bryan TM, Englezou A, Gupta J, et al. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. *EMBO J* 1995; 14 (17): 4240–8.
25. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281: 1322–6.
26. Chumakov PM. The p-53 protein: universal functions in a multicellular organism. М.: *Uspehi biologicheskoy himii* 2007; 47: 3–52. Russian (Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. М.: *Успехи биологической химии* 2007; 47: 3–52).
27. Shabalin AV, Voevoda MI. Longevity — a model study of the aging process. "Bjulleten" SO RAMN 2006; 4: 11–21. Russian (Шабалин А. В., Воевода М. И. Долгожительство — модель изучения процесса старения. БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН 2006; 4: 11–21).
28. Kervinen K, Savolainen MJ, Salokannel J, et al. Apolipoprotein E and B polymorphisms — longevity factors assessed in nonagenarians. *Atherosclerosis* 1994; 105: 89–95.
29. Candore G, Aquino A, Balistreri CR, et al. Inflammation, longevity, and cardiovascular diseases: role of polymorphisms of TLR4. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1067: 282–7.
30. Skulachev VP. The aging. *Biohimija* 1997; 62: 1394–9. Russian (Скулачев В. П. Старение организма. Биохимия 1997; 62: 1394–9).
31. Baryshnikov AJu, Shishkin JuV. Immunological problems of apoptosis. М.: *Jeditorial URSS* 2002; 320 p. Russian (Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: *Эдиториал УРСС* 2002; 320 с).
32. Scorrano L, Ashiya M, Buttke K, et al. A distinct pathway remodels mitochondrial cristae and mobilizes cytochrome c during apoptosis. *Dev Cell* 2002; 2: 55–67.
33. Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 2005; 309: 481–4.
34. Abdrashitova AT, Belolapenko IA, Panova TN. Dysregulation of apoptosis in aging. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* 2010; 2: 26–31. Russian (Абдрашитова А. Т., Белолапенко И. А., Панова Т. Н. Нарушение регуляции апоптоза при старении. Астраханский медицинский журнал 2010; 2: 26–31).
35. Long X, Goldenthal MJ, Wu GM, Marin-Garcia J. Mitochondrial Ca²⁺ flux and respiratory enzyme activity decline are early events in cardiomyocyte response to H₂O₂. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 63–70.
36. Zajnullin VG, Moskalev AA, Shaposhnikov MV, Taskaev AI. Modern aspects of radiobiology *Drosophila melanogaster*. Apoptosis and aging. *Radiojekonomika* 1999; 39 (1): 49–57. Russian (Зайнуллин В. Г., Москалев А. А., Шапошников М. В., Таскаев А. И. Современные аспекты радиобиологии *Drosophila melanogaster*. Апоптоз и старение. Радиэкология 1999; 39 (1): 49–57).
37. Orsini F, Migliaccio E, Moroni M, et al. The life span determinant p66 Shc localizes to mitochondria where it associates with mitochondrial heat shock protein 70 and regulates trans-membrane potential. *J Biol Chem* 2004; 279: 25689–95.

38. Dil'man VM. The large biologic clock. M.: Znanie 1981; 207 p. Russian (Дильман В. М. Большие биологические часы. М.: Знание 1981; 207 с).
39. Thomas BL, Kirkwood. Understanding the Odd Science of Aging. Cell 2005; 120: 437–47.
40. Reiser KM. Influence of age and long-term dietary restriction on enzymatically mediated crosslinks and nonenzymatic glycation of collagen in mice. J Gerontol 1994; 49: B71–9.
41. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. Circ Res 1991; 68: 1560–8.
42. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science 2009; 324: 98–102.
43. Dimmeler S, Leri A. Aging and disease as modifiers of efficacy of cell therapy. Circ Res 2008; 102: 1319–30.
44. Kissel CK, Lehmann R, Assmus B, et al. Selective functional exhaustion of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow of patients with post infarction heart failure. JACC 2007; 49: 2341–9.
45. Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. Circulation 2005; 111: 2981–7.
46. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2005; 353: 999–1007.
47. Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, et al. CD34⁺ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation 2004; 110: 1209–12.
48. Leone AM, Rutella S, Bonanno G, et al. Mobilization of bone marrow-derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. Eur Heart J 2005; 26: 1196–204.
49. Terman A, Brunk UT. Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology. Cardiovasc Res 2005; 68: 355–65.
50. Terman A, Dalen H, Eaton JW, et al. Aging of cardiac myocytes in culture: oxidative stress, lipofuscin accumulation, and mitochondrial turnover. Ann NY Acad Sci 2004; 1019: 70–7.
51. Terman A, Dalen H, Brunk UT. Ceroid/lipofuscin-loaded human fibroblasts show decreased survival time and diminished autophagocytosis during amino acid starvation. Exp Gerontol 1999; 34: 943–57.
52. Josephson IR, Guia A, Stern MD, et al. Alterations in properties of L-type Ca channels in aging rat heart. J Mol Cell Cardiol 2002; 34: 297–308.
53. Lakatta EG. Cellular and Molecular Clues to Heart and Arterial Aging. Circulation 2003; 107: 490–7.
54. Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. Ann NY Acad Sci 2002; 959: 93–107.
55. Manabe I, Shindo T, Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy. Circ Res 2002; 91: 1103–13.
56. Burlew BS. Diastolic dysfunction in the elderly — the interstitial issue. Am J Geriatr Cardiol 2004; 13: 29–38.
57. Stritzke J, Ricardo M, Marcus P, Duderstadt S. The Aging Process of the Heart: Obesity Is the Main Risk Factor for Left Atrial Enlargement During Aging. JACC 2009; 54: 1982–9.
58. Sun Y, Weber KT. RAS and connective tissue in the heart. Int J Biochem Cell Biol 2003; 35: 919–31.
59. Alessie M, Schotten U, Verheule S, Harks E. Gene therapy for repair of cardiac fibrosis: a long way to Tipperary. Circulation 2005; 111: 391–3.
60. Rehman HU. Age and the cardiovascular system. Hosp Med 1999; 60: 645–52.
61. Kawamura S, Takahashi M, Ishihara T, Uchino F. Incidence and distribution of isolated atrial amyloid: histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts. Pathol Int 1995; 45: 335–42.
62. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. Am J Med 1996; 101: 395–400.
63. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286: E686–96.
64. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, et al. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS). Am Heart J 2006; 151: 39–47.