
ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ
СТАТЬИ

ОЖИРЕНИЕ И СТАРЕНИЕ. ОБЩИЕ АСПЕКТЫ

© 2023 г. Ю. А. Дылева¹, *, Е. В. Белик¹, О. В. Груздева¹

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемерово, Россия

*E-mail: dyleva87@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.11.2022 г.

После доработки 25.01.2023 г.

Принята к публикации 30.01.2023 г.

Ожирение связано с повышенным риском развития острых и хронических заболеваний, включая гипертонию, инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, рак, и сокращает продолжительность жизни на срок до 20 лет, увеличивая риск преждевременной смерти. Показано, что метаболические изменения, связанные с ожирением, аналогичны наблюдаемым при старении. Так, ожирение и старение имеют сходный спектр фенотипов, таких как нарушение целостности генома, функции митохондрий, накопление внутриклеточных макромолекул, ослабление иммунитета, системное воспаление. Общность механизмов может лежать в основе ускорения процессов старения как на молекулярном, так и системном уровнях. Таким образом, понимание механизмов дисфункции жировой ткани при ожирении может дать представление о процессах, которые способствуют метаболической дисфункции, связанной с процессом старения. В данном обзоре будут рассмотрены молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе ожирения и старения, а также как ожирение способно активировать процессы старения, инициируя раннее начало хронических заболеваний, ассоциированных со старением.

Ключевые слова: старение, ожирение, жировая ткань

DOI: 10.31857/S0869813923030020, EDN: FSFIKC

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и старение представляют собой две самые серьезные глобальные проблемы здравоохранения нашего времени. В настоящее время ожирением страдает более трети населения мира. Распространенность ожирения в 2017–2018 гг. среди лиц молодого возраста (20–39 лет), среднего возраста (40–59 лет) и пожилых людей (60 лет и старше) составила 40.0, 44.8 и 42.8% соответственно [1]. Ожидается, что к 2030 г. 57.8% взрослого населения планеты в возрасте ≥ 65 лет будут иметь избыточный вес или ожирение [2].

Как известно, ожирение ассоциировано с заболеваниями, манифестация которых сопряжена со старением. Лица с ожирением подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа (СД2), онкопатологии. Вследствие этого ожирение ассоциировано со снижением ожидаемой продолжительности жизни. Так, по меньшей мере 2.8 миллиона человек ежегодно умирают от осложнений, связанных с ожирением [3]. Точно так же и дети с ожирением подвержены более высокому риску заболеваний, которые ранее наблюдались исключительно у взрослых. Учитывая, что ожирение

сокращает продолжительность жизни, а заболевания и состояния, связанные с ожирением, аналогичны наблюдаемым при старении, предполагается, что ожирение ускоряет процессы старения [2]. С точки зрения клеточной биологии ожирение связано с укорочением длины теломер на 240 теломерных повторов, что соответствует 8.8 годам старения. Кроме того, ожирение связано с ускорением процессов старения в различных тканях (ускорением эпигенетических часов) [4]. Таким образом, на сегодняшний день, очевидно, что заболевания, связанные с ожирением, сопряжены с ускоренными клеточными процессами, наблюдаемыми при нормальном старении.

В процессах старения и возрастной метаболической дисфункции жировая ткань (ЖТ) приобретает все большее значение. С возрастом ЖТ претерпевает значимые изменения с точки зрения распределения и состава ЖТ. Показано, что до 65 лет увеличивается общее содержание ЖТ и ее висцерального компонента (ВЖТ), а также эктопическое отложение ЖТ и снижение количества подкожной ЖТ (ПЖТ) [5]. С возрастом происходят и качественные изменения в ЖТ: снижается объем бурой ЖТ. Однако потенциальная роль структурно-функциональных изменений в ЖТ с возрастом до сих пор полностью не изучена. В то же время прогрессирующая дисфункция ЖТ может представлять собой важный признак процесса старения, поскольку ассоциирована с метаболическими изменениями, полиорганными повреждениями и системным воспалением, типичным для самого старения [6].

Ожирение и старение имеют сходный спектр патологических фенотипов — окислительно-восстановительный дисбаланс, митохондриальная дисфункция, накопление макромолекул, ослабленный иммунитет и системное воспаление, а ожирение, вероятно, ускоряет процессы старения на клеточном и системном уровне. В этой обзорной статье рассмотрены общие аспекты ожирения и старения с акцентом на механизмы, обуславливающие раннюю манифестацию хронических заболеваний при ожирении.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИРОВОЙ ТКАНИ. ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ И СТАРЕНИИ

ЖТ организована в несколько депо, локализующихся в двух основных компартаментах: подкожное (ПЖТ) и висцеральное (ВЖТ), с различным клеточным составом и функциями, липолитической активностью, васкуляризацией и иннервацией. ЖТ состоит в основном из зрелых адипоцитов, хотя все жировые депо достаточно гетерогенны по клеточному составу. Помимо адипоцитов и преадипоцитов, популяция клеток представлена перицитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, фибробластами, гемопоэтическими клетками-предшественниками, зрелыми иммунными клетками (В- и Т-лимфоциты, макрофаги, миелоидные клетки), а также мезенхимальными стволовыми клетками ЖТ. Все клетки составляют коммуникационную сеть, регулирующую функциональную активность ЖТ [7].

Адипоциты в свою очередь представлены белыми и коричневыми (или бурыми) адипоцитами, различающимися морфологически, что определяет их функции. Белые адипоциты более крупные с одной липидной каплей и меньшим количеством митохондрий. Эта морфология придает белым адипоцитам способность к накоплению и хранению липидов в форме триглицеридов и высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) в периоды потребности организма в энергии. Белые адипоциты также синтезируют и секретируют адипокины, которые регулируют метаболический гомеостаз ЖТ [8]. Бурые (коричневые) адипоциты в основном характеризуются множественными липидными каплями и большим количеством митохондрий [8]. Основная их функция — термогенез (выделение тепла за счет рассеяния

свободной энергии при нефосфорилирующем (термогенном) окислении), при котором энергия не аккумулируется, а высвобождается в виде тепла. Этот механизм опосредуется термогенином (разобщающим белком-1, thermogenin, uncoupling protein 1, UCP-1), присутствующим во внутренней мембране митохондрий [9].

Белая ЖТ распределена в двух основных депо: белая висцеральная ЖТ (бВЖТ), которая включает салниковую, мезентериальную, забрюшинную, гонадную, перикардальную белую ЖТ и белая подкожная ЖТ (бПЖТ). Однако каждое депо имеет свои особенности и метаболические функции [10]. В исследованиях *in vitro* показано, что адипоциты, выделенные из ВЖТ, имеют более высокий уровень синтеза липидов и липолиза по сравнению с адипоцитами ПЖТ. Преадипоциты ПЖТ и периваскулярные преадипоциты демонстрируют разный уровень экспрессии множества так называемых “генов развития”, участвующих в эмбриогенезе, образовании тканей и органов и путях дифференцировки, что подтверждает уникальную роль каждого депо в биологии ЖТ [11]. Увеличение размеров висцерального депо ЖТ ассоциировано с плохим прогнозом при метаболических заболеваниях [12]. С другой стороны, согласно результатам некоторых исследований, увеличение массы ПЖТ играет защитную роль и обратно пропорционально связано с инсулинорезистентностью и риском СД2 [13]. Однако фактически снижение накопления триглицеридов в ПЖТ приводит к увеличению отложения липидов в ВЖТ, что приводит к метаболическим осложнениям.

Локализация и количество бурой ЖТ (БЖТ) меняется на разных этапах жизни. БЖТ начинает формироваться во время гестации и играет решающую роль в терморегуляции на первых этапах жизни человека. У детей с первых дней жизни и до малолетнего возраста БЖТ преимущественно локализуется в шейно-надключичной области, периаортально в области грудной клетки и брюшной полости, в околопочечной жировой клетчатке. У подростков и взрослых БЖТ располагается в основном в шейно-надключичной области, в подмышечной, медиастинальной, паравертебральной, эпикардальной и абдоминальной областях [14]. Однако метаболически активная БЖТ обнаруживается только примерно у половины подростков. Далее с возрастом количество БЖТ прогрессивно уменьшается. Периферические депо, такие как межлопаточное, первыми теряют объемы БЖТ с возрастом, в то время как более глубокие депо БЖТ, в частности периваскулярные или околопочечные, уменьшаются на более поздних этапах жизни [15]. Кроме того, показано, что БЖТ в окололопаточной области как у крыс, так и у людей с возрастом инфильтрируется белыми адипоцитами, а уровень белка UCP1 снижается [15, 16].

Третий тип адипоцитов, называемый бежевыми (коричнево-подобными белыми) или “индуцируемыми коричневыми” адипоцитами с промежуточной морфологией между белыми и коричневыми адипоцитами, впервые был описан в белой ЖТ мышей, а затем обнаружены в различных депо белой ЖТ человека. Несмотря на сходство с коричневыми адипоцитами, бежевые адипоциты могут иметь термогенный фенотип или фенотип запасаения и хранения энергии в зависимости от условий окружающей среды [14].

Таким образом, каждое жировое депо играет свою уникальную роль в биологии ЖТ, а изменения в распределении ЖТ имеют важное значение в развитии метаболических нарушений.

В свою очередь, ожирение, как и старение, характеризуется увеличением массы ЖТ, в частности ВЖТ и является основным фактором нарушения обмена веществ и ассоциировано с развитием таких патологических состояний как ИР, СД2 и метаболический синдром [17, 18]. Пожилой возраст обычно сопровождается висцеральным ожирением, при котором клетки-предшественники адипоцитов (преадипоциты) имеют тенденцию терять свои специализированные характеристики, подвергаются дедифференцировке и приобретают стареющий провоспалительный

фенотип, что приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и индукции воспаления ВЖТ [19].

Разрастание ЖТ при ожирении характеризуется гиперплазией адипоцитов (увеличение числа клеток) и гипертрофией (увеличением размера клеток), что приводит к развитию гипоксии в адипоцитах, нарушению регуляции обмена жирных кислот, увеличению секреции хемокинов, гибели адипоцитов и миграции провоспалительных клеток. Высвобождение провоспалительных цитокинов, опосредованное иммунными клетками, индуцирует сериновое фосфорилирование субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1), приводя к локальной и системной инсулинорезистентности, способствующей нарушению регуляции обмена глюкозы и жирных кислот [20]. Кроме того, ЖТ при ожирении может проявлять профиброзный фенотип, характеризующийся повышенной экспрессией белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген, что также нарушает гомеостаз глюкозы и предрасполагает к метаболическим заболеваниям [10].

Показано, что снижение количества ВЖТ увеличивает продолжительность жизни. Так, например, хирургическое удаление ВЖТ у крыс повышает толерантность к глюкозе, снижает уровень триглицеридов в печени, увеличивает продолжительность жизни. Это говорит о том, что увеличение размеров ВЖТ является одним из основных факторов снижения ожидаемой продолжительности жизни при старении [21].

С возрастом происходит не только увеличение общего объема ЖТ и ее висцерального компонента, но и снижение количества подкожного жира за счет смещения накопления липидов из ПЖТ в ВЖТ [10]. Кроме того, ЖТ характеризуется эктопическим отложением в ключевых органах-мишенях, участвующих в нарушении функционирования сердечно-сосудистой системы. Одним из таких жировых депо является эпикардиальная ЖТ (ЭЖТ) [22]. ЭЖТ представляет собой висцеральное депо, расположенное субэпикардиально вокруг обоих желудочков сердца, с различной протяженностью и характером распределения. Согласно многочисленным исследованиям, увеличение объема и толщины ЭЖТ является фактором риска ССЗ [24]. Отсутствие фасции между ЭЖТ и миокардом опосредует прямое воздействие факторов, продуцируемых адипоцитами и/или макрофагами, инфильтрирующими ЖТ на соседние кардиомиоциты посредством паракринного действия. Объем ЭЖТ, измеренный с помощью ультразвукового исследования, ассоциирован с количеством внутрибрюшной ВЖТ и признаками метаболического синдрома [23, 24]. Анализ толщины ЭЖТ среди лиц с общими сердечно-сосудистыми факторами риска показал, что толщина ЭЖТ у лиц пожилого возраста (76.1 ± 7.3 лет) значительно превышает показатели лиц молодого и среднего возраста (45.9 ± 10.3 лет). Результаты линейного регрессионного анализа свидетельствуют о статистически значимой ассоциации толщины ЭЖТ с возрастом, ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и мужским полом [25]. Аналогично в других исследованиях показано, что ЭЖТ значительно увеличена у пациентов с ишемической болезнью сердца, и ее толщина коррелирует со стадией заболевания, возрастом, окружностью талии по данным множественной регрессии [26], а также ассоциирована с дисфункциональными изменениями адипоцитов этой локализации, характеризующимися повышенной экспрессией и секрецией проатерогенных адипоцитокинов (лептин, IL-6) и снижением антиатерогенного адипонектина [27].

Другое место депонирования ВЖТ – периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ), окружающая сосуды различного диаметра (кроме капилляров, легочных и мозговых сосудов). ПВЖТ – уникальное жировое депо, отличающееся от других депо филогенетически. Адипоциты ПВЖТ имеют общее генетическое происхождение с гладкомышечными клетками, помимо этого могут дифференцироваться из таких предшественников, как клетки нервного гребня и других неидентифицированных

клеточных линий. Данная особенность объясняет фенотипические различия и гетерогенность ПВЖТ вдоль сосудистого дерева [28].

В настоящее время общепризнано, что ПВЖТ не просто выполняет функцию анатомической поддержки сосуда, но и благодаря своим пара- и эндокринным свойствам регулирует гомеостаз и функцию сосудов, оказывая как защитное, так и патологическое воздействие в зависимости от патофизиологической среды [29]. ПВЖТ обеспечивает паракринный обмен различными факторами с прилегающей сосудистой стенкой посредством передачи сигналов снаружи внутрь, модулируя таким образом тонус гладкомышечных клеток сосудов, пролиферацию и миграцию клеток. В норме ПВЖТ осуществляет антиконтрактильный эффект благодаря высвобождению расслабляющих факторов, таких как адипонектин, ангиотензин, H_2S , оксид азота (NO) и метилвые эфиры пальмитиновой кислоты [30]. Кроме того, адипоцитокينات ПВЖТ (адипонектин, лептин, висфатин, оментин, хемерин и резистин) также оказывают влияние на тонус сосудов [31]. С возрастом, как и при ожирении, снижается антиконтрактильный эффект ПВЖТ, что способствует развитию сосудистой дисфункции при артериальной гипертензии. Воздействие провоспалительных и окислительных стимулов индуцирует дисфункциональные изменения в ЖТ, в результате чего ЖТ теряет свои вазопротекторные эффекты, меняя секреторный профиль на патологический с преобладанием продукции сократительных факторов и провоспалительных цитокинов и хемокинов [32]. ПВЖТ имеет структурные особенности в зависимости от локализации и неоднородна по соотношению белых и коричневых адипоцитов. Так, например, у грызунов грудная аорта окружена коричневыми адипоцитами, необходимыми для поддержания сосудистого гомеостаза и регуляции внутрисосудистой температуры, в то время как брюшная аорта как у грызунов, так и у человека содержит в основном белые адипоциты и меньшее количество коричневых адипоцитов [33].

Процессы ожирения и старения ассоциированы с морфологическими изменениями и функциональной активностью ПВЖТ. При ожирении объем ПВЖТ значительно увеличивается за счет гиперплазии и гипертрофии адипоцитов, меняется секреторный потенциал и фенотип адипоцитов на провоспалительный и прооксидантный [34]. У лиц с ожирением и метаболическим синдромом общая масса ПВЖТ вокруг мелких артерий увеличена, при этом ее антиконтрактильный эффект полностью утрачен, и в этом компартменте выявляются маркеры гипоксии и воспаления [32]. ПВЖТ старых крыс линии Вистар, получавших диету с высоким содержанием жиров, характеризуется высокой экспрессией хемокинов и провоспалительных адипокинов, что ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией [32]. Более того, ожирение способствует «отбеливанию БЖТ». Фенотип адипоцитов меняется от коричневого к белому, что является триггерным фактором в развитии ССЗ. С возрастом также снижается способность к коричневой адипогенной дифференцировке. В свою очередь, восстановление коричневого фенотипа адипоцитов может быть потенциальной целью в восстановлении сосудистой функции при возрастных сосудистых заболеваниях [36].

Таким образом, перераспределение, количественные и качественные изменения в ЖТ могут быть факторами, усугубляющими метаболический статус пожилых людей в сравнении с лицами более молодого возраста.

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ОЖИРЕНИЯ И СТАРЕНИЯ

Согласно данным исследований, ожирение и старение ассоциированы со снижением продолжительности жизни, метаболическим дисбалансом, нарушением клеточных процессов. Лица пожилого возраста, так же как и лица с ожирением, демонстрируют поразительно схожие дисфункциональные изменения в ЖТ, иммунологические

профили, нарушения клеточного гомеостаза и окислительно-восстановительного баланса, что свидетельствует об общих механизмах процессов старения и ожирения. В данном разделе статьи представлены общие патофизиологические аспекты, характерные как для ожирения, так и для старения, на молекулярном и системном уровнях.

Клеточный состав жировой ткани

Адиipoциты образуются из пула мезенхимальных стволовых клеток или мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (adipose-derived mesenchymal stem cell, ADMSC) с последующей дифференцировкой в зрелые адиipoциты. ADMSC характеризуются способностью к самообновлению и дифференцировке в различные типы клеток, включая адиipoциты, остеобласты и миоциты. Кроме адиipoцитов ЖТ представлена клеточной популяцией стромальной сосудистой фракции: неадиipoцитарными клетками, включая лейкоциты, клетки-предшественники и иммунные клетки [37]. ADMSC в большом количестве присутствуют в ВЖТ, обеспечивая высокую пластичность этой ткани. С возрастом молекулярно-клеточный состав ЖТ меняется [10]. Имеются данные, свидетельствующие о снижении количества и качества ADMSC с возрастом и потенциала к пролиферации и дифференцировке как *in vitro*, так и *in vivo*, а также регенеративной способности стволовых клеток [38]. Аналогично ожирение, наряду с хроническим воспалением, активацией окислительного стресса ограничивает регенеративную, пролиферативную функции ADMSC и способность к миграции к местам повреждений [39]. Так, в исследовании на животных показано, что ожирение ухудшает функциональную активность ADMSC, снижая их пролиферативную активность, экспрессию гена адипогенного фактора транскрипции PPAR γ , что свидетельствует об ингибировании процессов адипогенеза [40].

При этом ожирение и старение ассоциированы с повышением пула стареющих адиipoцитов и изменением фенотипа преадиipoцитов в стареющие бурые адиipoциты, что приводит к повышению экспрессии и секреции хемокинов, провоспалительных цитокинов и модификаторов внеклеточного матрикса, которые активируют воспаление в ЖТ. Так, на мышцах с ожирением показана индукция клеточного старения преадиipoцитов. Следовательно, активация повреждающих путей может усугубляться снижением способности к восстановлению. Результаты исследований подтверждают, что микросреда способна ограничивать жизнеспособность и активность стволовых клеток, это объясняет повышенную склонность к повреждению тканей и органов, наблюдаемую при ожирении и старении [41].

Наблюдаемое увеличение количества инфильтрирующих макрофагов и ADMSC, дифференцирующихся в клетки-предшественники или регуляторные Т-клетки (Treg), оказывает патологические эффекты, лежащие в основе наблюдаемых изменений, как при старении, так и при ожирении. Показано, что резидентные макрофаги меняют свой фенотип на провоспалительный и их накопление в ВЖТ, согласно данным исследований на мышцах и людях, прямо пропорционально ожирению и старению [42]. При этом противовоспалительные макрофаги M2 имеют тенденцию к снижению в ВЖТ, а провоспалительные M1, напротив, повышаются. Увеличению провоспалительных макрофагов предшествует присутствие популяции CD8 $^+$ Т-клеток в ЖТ, которые запускают каскад макрофаг-зависимого воспаления в ВЖТ [43]. Другая популяция регуляторных Т-клеток, обнаруженная в ВЖТ, значительно отличается, особенно в отношении генетического профиля и Т-рецепторов [44]. Показано, что в течение жизни эти клетки накапливаются преимущественно в висцеральном, а не в подкожном жире [43]. В исследованиях на мышцах ob/ob обнаружено, что ожирение и возраст ассоциированы со снижением уровня

Treg в ВЖТ, в то время как при малом количестве ВЖТ в организме уровень Treg, напротив, увеличивается [45].

Таким образом, баланс клеточной популяции ЖТ играет важную роль в обеспечении эндокринной и регуляторной функции ЖТ. Однако клеточная популяция ЖТ не является статичной. На изменения ее состава могут оказывать влияние как ожирение, так и старение. В свою очередь, изменения клеточного состава ассоциированы с воспалением ЖТ и метаболическими изменениями. С возрастом, в особенности у лиц с ожирением, наблюдается сдвиг в сторону увеличения популяций воспалительных макрофагов и уменьшения регуляторных Т-клеток. Хроническое воспаление ЖТ снижает способность к самообновлению мезенхимальных стволовых клеток, ухудшению адипогенеза, клеточному стрессу в адипоцитах. Все эти патологические изменения способствуют метаболическим нарушениям, включая инсулинорезистентность, ведущую к СД 2.

Клеточное старение

Клеточное старение представляет собой процесс реакции на стресс, при котором поврежденные клетки навсегда выходят из клеточного цикла. Стареющие клетки накапливаются с возрастом во многих органах и тканях, однако в ЖТ эти клетки связаны как с локальной, так и с системной дисфункцией [46]. Секреторный фенотип клеток, ассоциированный со старением (senescence-associated secretory phenotype, SASP), представлен набором провоспалительных цитокинов, хемокинов, протеаз, факторов роста и факторами ремоделирования клеточного матрикса, связанных с атеросклерозом и другими возрастными заболеваниями [47].

На грызунах показано, что стареющие клетки в ЖТ могут подавлять ключевые факторы транскрипции, снижать адипогенез и способствовать атрофии адипоцитов [48]. У пожилых людей адипоциты и иммунные стареющие клетки могут проникать в скелетные мышцы, оказывая патологические эффекты на мышечные волокна [49]. Поврежденные клетки вступают в обратимую остановку клеточного цикла, останавливая пролиферацию, чтобы затем восстановить клеточный цикл посредством p53-опосредованной реакции. В случае, если репарация невозможна, клетка вступает в необратимое клеточное старение и навсегда выходит из клеточного цикла, что требует экспрессии ингибиторов циклинзависимой киназы и белка-супрессора опухоли p16 [50]. Это высокометаболически активное состояние постоянной задержки роста дополнительно усиливается за счет гетерохроматинизации генов клеточного цикла и установления секреторного фенотипа, ассоциированного со старением SASP. Ожирение также сопряжено с повышенной экспрессией белков p16, p53 и секреторным фенотипом SASP, что само по себе ассоциировано со старением. Передача сигналов SASP должна инициировать иммунный ответ, что приводит к удалению необратимо поврежденных клеток [51]. Однако стареющие клетки обладают высокой устойчивостью к апоптозу и избегают иммунного клиренса, что со временем способствует увеличению накопления стареющих клеток *in vivo*. Кроме того, факторы SASP могут действовать паракринным образом, вызывая активацию воспаления, запуская программу старения в соседних клетках (так называемое “вторичное старение” или “старение свидетелей”) [52]. Однако важно учитывать, что стареющие клетки играют не только отрицательную, но и положительную роль, участвуя в эмбриогенезе и нейтрализации онкогенных клеток и других физиологических процессах.

Аутофагия и митофагия

Аутофагия — эволюционно запрограммированный механизм деградации цитозольных компонентов клетки с целью регулирования функциональной активности

внутриклеточных органелл для защиты клеток от стресса. Именно поэтому аутофагия считается одним из факторов долголетия [53]. При ожирении нарушается способность клеток к аутофагии, в результате чего внутри клетки накапливаются неправильно функционирующие органеллы [54]. Еще одним незаменимым адаптационным механизмом в условиях патологических воздействий является митофагия — процесс селективного удаления поврежденных и дисфункциональных митохондрий путем аутофагии, которая необходима для поддержания оптимального функционирования различных тканей организма. Нарушение процессов митофагии связано со старческой астенией, сердечно-сосудистыми, нейродегенеративными и метаболическими заболеваниями как при ожирении, так и старении [55].

Недавние исследования показали, что нарушение митофагии особенно выражено в макрофагах, что имеет решающее значение для возрастных патологических состояний и хронического воспаления при ожирении [56]. Накопление поврежденных митохондрий в макрофагах активирует избыточную секрецию IL-1 β , что индуцирует гибель макрофагов и блокирует опосредованный макрофагами иммунитет, восстановление поврежденных тканей. Антиоксидантная терапия, уменьшение количества митохондриальной ДНК (мтДНК) бромистым этидием, ингибирование синтеза митохондриального белка хлорамфениколом и увеличение клиренса поврежденных митохондрий с помощью р62 ослабляют избыточное высвобождение IL-1 β и предотвращают активацию каспазы-1 и последующую гибель макрофагов человека [57]. Эти результаты подтверждают тот факт, что удаленные поврежденные митохондрии, например, при нарушении митофагии при ожирении и старении, могут быть основными активаторами хронического воспаления и гибели клеток.

IL-10, напротив, способствует митофагии, устраняя поврежденные активными формами кислорода (АФК) митохондрии макрофагов посредством подавления белка mTOR, регулирующего трансляцию многих белков, в том числе связанных с ростом клетки и ее размножением. Однако при метаболическом синдроме, дислипидемии и ожирении уровень IL-10 снижается, что инициирует активацию mTOR. Хроническая активация mTOR приводит к неконтрольному делению клеток, подавляет аутофагию, приводя к воспалению и нарушению регуляции поляризации M1/M2 макрофагов в ЖТ. Подобные эффекты наблюдаются и при старении [56].

Помимо ингибирования аутофагии и митофагии ожирение и адипоцитарные факторы приводят к стрессу эндоплазматического ретикулаума в ЖТ, что также ассоциировано и со старением. Убиквитин-протеасомная система, являющаяся механизмом деградации неправильно свернутых белков, аномально активируется у людей с ожирением, что приводит к агрегации макромолекул в различных тканях, в том числе в ЖТ [58]. Белковые агрегаты накапливаются с возрастом, но вызванное ожирением накопление белковых макромолекул, ингибирование аутофагии и убиквитин-протеасомной системы деградации белков в ядрах и цитоплазме клеток могут ускорять клеточное старение и преждевременный апоптоз клеток вследствие нарушения регуляции белкового гомеостаза.

Таким образом, данные исследований свидетельствуют о том, что клеточное старение, дисфункциональные изменения, хроническое воспаление, апоптоз при ожирении и старении отчасти опосредованы нарушением митохондриальной функции и недостаточной аутофагией.

Гибель клеток

С возрастом СК, зрелые адипоциты и другие типы клеток в ЖТ (иммунные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты и др.) могут подвергаться необратимой остановке клеточной пролиферации и последующей гибели путем апоптоза

или некроза. Апоптоз представляет собой регулируемый и контролируемый процесс, обычно возникающий в ответ на инфекционные процессы. При ожирении к активации апоптоза приводят повреждения мтДНК, вызванные окислительным стрессом, вследствие митохондриальной дисфункции и повышенного уровня цитохрома С и активности каспазы 3 в цитоплазме [59].

Некроз характеризуется пассивной, случайной гибелью клеток в результате действия факторов окружающей среды (цитотоксичность, воспаление и др.). В адипоцитах как некроз, так и апоптоз сопровождается разрывом плазматической мембраны адипоцитов, дилатацией эндоплазматического ретикулума и выбросом клеточного содержимого во внеклеточное пространство и инфльтрацию макрофагов с образованием короноподобных структур (CLS) [60], в результате чего происходит активация ядерного фактора транскрипции каппа В (nuclear factor kappa B, NF-κB) и секреция большого количества факторов воспаления. Следовательно, гибель адипоцитов связана с высвобождением провоспалительных факторов, нарушающих функциональную активность клеток, способность к восстановлению и самообновлению ЖТ [61]. Неспособность рекрутировать клетки-предшественники в адипогенную линию (функция самообновления) для расширения ЖТ за счет гиперплазии может привести к гипертрофии адипоцитов, что само по себе связано с нарушением метаболической активности клеток, воспалением, некрозом (наличие короноподобных структур) и нарушением секреторной активности клеток.

Кроме того, старение и увеличение экспрессии генов, связанных со старением, также способствуют снижению пролиферативной активности клеток ЖТ. Лица пожилого возраста (~71 г.) демонстрируют *ex vivo* более низкую способность СК к самообновлению и дифференцировке в адипоциты по сравнению с лицами более молодого возраста (~27 лет) [62]. Также для возрастных пациентов характерна более высокая экспрессия маркера старения p16 INK4A в СК, антиапоптотического гена белка BCL2 и проапоптотического гена белка BAX (белок X, ассоциированный с BCL2), высокая активность ядерного фактора транскрипции NFκB, повышенная экспрессия TNF-α и генов их рецепторов по сравнению с условно здоровыми добровольцами молодого и среднего возраста. Наравне с этим, наблюдается подавление генов, связанных со способностью к обновлению тканей, таких как фактор транскрипции p53, каспазы 3, 8 и 9, что указывает на ингибирование пролиферативной и дифференцирующей функций и нарушение способности к самообновлению и восстановлению с возрастом [63].

Окислительно-восстановительный гомеостаз

Активные формы кислорода (АФК), образующиеся в результате нормального клеточного метаболизма, в основном продуцируются в митохондриях. В ходе цикла Кребса вырабатываются НАДН и ФАДН₂ и переносятся в электрон-транспортную цепь, где трансмембранный электрохимический протонный градиент управляет синтезом АТФ. Электроны, переносимые по электрон-транспортной цепи, обладают достаточной свободной энергией для восстановления молекулярного кислорода и неизбежного образования АФК. Функции АФК заключаются в окислении ДНК и липидов, изменении активности белков и повреждении клеточных структур. Кроме того, АФК являются сигнальными молекулами и играют важную роль в поддержании гомеостаза. Оптимальный уровень АФК опосредует нейроэндокринный контроль метаболизма (питание и расход энергии), регулирует функцию сосудов и поддерживают термогенез ЖТ [64]. Перекись водорода инактивирует фосфатазы, отвечает за окислительно-восстановительные модификации, которые изменяют структуру и функцию белков. Таким образом, АФК воздействуют на ши-

рокий спектр клеточных процессов, таких как пролиферация, активация антиоксидантных генов и ответ на повреждение ДНК [65]. Если производство АФК превышает антиоксидантную способность, возникает окислительно-восстановительный дисбаланс. АФК, накапливаясь в гемопоэтических стволовых клетках, гемопоэтических клетках-предшественниках, клетках скелетных мышц и адипоцитах, приводят к повреждению клеток и повышают риск заболеваний ассоциированных с возрастом. Неконтролируемое образование АФК дополнительно влияет на клеточный цикл, вызывая глубокое старение за счет активации белков p53, p21 и других транскрипционных факторов [66].

Окислительный стресс, вызванный ожирением, вызывает повреждения митохондриальной ДНК (мтДНК), митохондриальную дисфункцию, повышает уровень цитохрома С и активность каспазы 3 в цитоплазме, что приводит к активации апоптоза [59]. Исследования на мышах также показали, что апоптоз, вызванный ожирением, может наблюдаться в сердце [67]. Избыточное присутствие АФК при ожирении увеличивает экспрессию фактора транскрипции Gfi1, что ассоциировано со старением СК и снижением их функциональной активности. Подобные нарушения регуляции СК наблюдаются и с возрастом [68]. Высокий уровень АФК в СК усиливает передачу сигналов инсулина за счет увеличения количества рецепторов инсулина и лептина. Последующее увеличение окислительного фосфорилирования глюкозы приводит к окислительно-восстановительному дисбалансу с истощением пула СК и ускоренным старением микроокружения. Кроме того, высокий уровень АФК при ожирении способствует эктопическому накоплению липидов и снижает чувствительность к инсулину [69].

Основным внутриклеточным источником и мишенью АФК являются митохондрии, которые тесно связаны с процессом старения. АФК способны повреждать многие компоненты митохондрий, включая мтДНК [70]. В фибробластах человека было показано, что повреждение мтДНК является еще более обширным и стойким по сравнению с повреждением ядерной ДНК (ядДНК), поскольку она физически расположена близко к электрон-транспортной цепи и не защищена гистонами и хроматином [71]. В целом, неконтролируемое образование АФК способствует быстрой деполяризации потенциала внутренней митохондриальной мембраны, нарушая тем самым окислительное фосфорилирование. Прогрессирующее накопление мутаций в мтДНК, индуцированное АФК, в свою очередь способствует нарушению функционирования электрон-транспортной цепи и дальнейшей продукции АФК. Вследствие этого нарушается способность клеток поддерживать энергетический баланс на должном уровне, что приводит к снижению функциональной активности клетки и ее гибели, тем самым формируя фенотип, предрасполагающий к заболеваниям, ассоциированным с возрастом (деменция, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и др.) [72].

С возрастом уменьшается и размер митохондрий. Точно так же ожирение связано с уменьшением площади митохондрий в продольном и поперечном направлениях в скелетных мышцах человека (примерно на 30%), что свидетельствует о подавлении митохондриального биогенеза и уменьшении их общего количества. Также было показано, что дисфункция митохондрий ассоциирована с ингибированием адипогенеза под действием ряда SASP [63].

В совокупности данные исследований свидетельствуют о том, что клеточное старение, апоптоз, дисфункциональные нарушения в ЖТ и хроническое воспаление при старении и ожирении отчасти опосредованы функциональными нарушениями в митохондриях, недостаточной аутофагией и окислительно-восстановительным дисбалансом, что в целом может являться пусковым фактором в нарушении местного и системного гомеостаза при ожирении и старении.

Таблица 1. Общие аспекты ожирения и старения с акцентом на жировую ткань

Морфологические изменения в ЖТ Перераспределение ЖТ, количественные и качественные изменения		
Увеличение общего объема ЖТ и ее висцерального компонента [10, 17–20]	}	<ul style="list-style-type: none"> • Инсулинорезистентность • Сахарный диабет • Метаболический синдром • Гипоксия в адипоцитах • Дисфункция ЖТ
Гиперплазия, гипертрофия адипоцитов [20]		
Эктопическое отложение ЖТ в ключевых органах-мишенях [22]		
Изменение клеточного состава и фенотипа клеток		
Клетки ЖТ приобретают провоспалительный, профиброзный, прооксидантный фенотип [10, 32, 34]	→	<ul style="list-style-type: none"> • Дисфункциональные изменения в ЖТ • Эндотелиальная дисфункция • Снижение антиконтрактильного эффекта ПВЖТ
Смена фенотипа коричневых адипоцитов к белым адипоцитам (нарушение “коричневой” адипогенной дифференцировки) [32]	→	Триггерный фактор в развитии ССЗ
Увеличение количества провоспалительных макрофагов (M1) в ЖТ	→	Воспаление ЖТ
ADMSC: – уменьшение количества и качества клеток – нарушение пролиферативной и дифференцирующей, регенеративной способности – снижение жизнеспособности [37–39, 41]	← →	<ul style="list-style-type: none"> • Воспаление ЖТ • Метаболические изменения
Клетки приобретают секреторный фенотип стареющих клеток, ассоциированный со старением [46, 47, 52]	→	<ul style="list-style-type: none"> • Активация программы старения • Воспаление ткани
Нарушение адаптационных механизмов клеток		
Ингибирование способности клеток к аутофагии и митофагии [53, 54, 56]	→	<ul style="list-style-type: none"> • Накапливание неправильно функционирующих органелл • Дисфункциональные изменения в клетках • Гибель клеток • Воспаление
Стресс эндоплазматического ретикулума [58]	→	<ul style="list-style-type: none"> • Активация клеточного старения • Апоптоз клеток
Нарушение окислительно-восстановительного баланса [66, 68, 70, 71]	→	<ul style="list-style-type: none"> • Окислительный стресс • Активация факторов, ассоциированных со старением • Накопление мутаций в мтДНК • Нарушение функциональной активности клетки и ее гибель • Истощение пула стволовых клеток в ЖТ

ЖТ – жировая ткань, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ADMSC – мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани, мтДНК – митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение аналогично патологии старения на многих уровнях от молекулярного до системного. Общие аспекты ожирения и старения кратко представлены в табл. 1.

На молекулярном уровне как ожирение, так и старение способствуют клеточному старению, воспалению и митохондриальной дисфункции вследствие окислительно-восстановительного дисбаланса и недостаточной аутофагии. Накопление поврежденных митохондрий приводит к хроническому воспалению, которое уси-

ливают связанные со старением иммунологические фенотипы. Ингибирование аутофагии приводит к дальнейшей агрегации неправильно свернутых белков.

Таким образом, молекулярные и клеточные изменения, которые являются следствием как ожирения, так и старения, оказывают глубокое влияние на здоровье человека. Учитывая этиологическое и патогенетическое сходство между ожирением и старением, можно предположить, что ожирение способно ускорять процессы старения и инициировать возрастные заболевания на более ранних этапах жизни.

СБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием животных или участием людей в качестве объектов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена в рамках проекта фундаментальных исследований НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 “Разработка инновационных моделей управления факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующими заболеваниями на основе изучения фундаментальных, клинико-эпидемиологических механизмов и методов управления здравоохранением в условиях промышленный район Сибири”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея статьи (Д.Ю.А. и Г.О.В), подготовка черновика статьи (Д.Ю.А., Б.Е.В., Г.О.В), редактирование и подготовка финальной версии обзора (Д.Ю.А. и Г.О.В).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. CDC (2020) Obesity Is a Common, Serious, and Costly Disease. <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>
2. *Hruby A, Hu FB* (2015) The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics* 33: 673–689. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>
3. *Yazdi FT, Clee SM, Meyre D* (2015) Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *Peer J* 3: e856. <https://doi.org/10.7717/peerj.856>
4. *Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, Aviv A, Spector TD* (2005) Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 366 (9486): 662–664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66630-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66630-5)
5. *Palmer AK, Kirkland JL* (2016) Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine. *Exp Gerontol* 86: 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.02.013>
6. *Rosen ED, Spiegelman BM* (2014) What we talk when we talk about fat. *Cell* 156: 20–44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
7. *Bunnell BA* (2021) Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cells* 10 (12): 3433. <https://doi.org/10.3390/cells10123433>
8. *Van Marken Lichtenbelt W* (2012) Brown adipose tissue and the regulation of nonshivering thermogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15 (6): 547–552. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283599184>
9. *Cinti S* (2017) UCP1 protein: the molecular hub of adipose organ plasticity. *Biochimie* 134: 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.09.008>
10. *Khan S, Chan YT, Revelo XS, Winer DA* (2020) The immune landscape of visceral adipose tissue during obesity and aging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11: 267. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00267>
11. *Gesta S, Bluher M, Yamamoto Y, Norris AW, Berndt J, Kralisch S, Boucher J, Lewis C, Kahn CR* (2006) Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribu-

- tion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (17): 6676–6681.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0601752103>
12. *Ritchie SA, Connell JM* (2007) The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17 (4): 319–326.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.07.005>
 13. *Philipsen ME, Jorgensen D, Vistisen A, Sandbaek TP, Almdal JS, Christiansen T, Lauritzen DR* (2015) Witte Associations between ultrasound measures of abdominal fat distribution and indices of glucose metabolism in a population at high risk of type 2 diabetes: the ADDITION-PRO study. *PLoS One* 10 (4): e0123062.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123062>
 14. *Zoico E, Rubele S, De Caro A, Nori N, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Zamboni M* (2019) Brown and beige adipose tissue and aging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 20 (10): 368.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00368>
 15. *Rogers NH* (2014) Brown adipose tissue during puberty and with aging. *Ann Med* 47: 142–149.
<https://doi.org/10.3109/07853890.2014.914807>
 16. *Lecoultre V, Ravussin E* (2011) Brown adipose tissue and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14: 1–6.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328341221e>
 17. *Chait A, den Hartigh LJ* (2020) Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 25(7): 22.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
 18. *Кокков АН, Брель НК, Масенко ВЛ, Груздева ОВ, Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Барбараш ОЛ* (2017) Количественная оценка висцерального жирового депо у больных ишемической болезнью сердца с использованием современных томографических методик. *Комплексн пробл сердечно-сосуд заболев* 3: 113–119. [*Kokov AN, Brel NK, Masenko VL, Gruzdeva OV, Karetnikova VN, Kashtalap VV, Barbarash OL* (2017) Quantitative assessment of visceral fat depot in patients with coronary heart disease using modern tomographic techniques. *Complex Probl Cardiovasc Diseases* 3: 113–119. (In Russ)].
<https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-3-113-119>
 19. *Conte M, Martucci M, Sandri M, Franceschi C, Salvioli S* (2019) The dual role of the pervasive “fattish” tissue remodeling with age. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10: 114.
[https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00114.10\(114\)](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00114.10(114))
 20. *Tanti JF, Ceppo F, Jager J, Berthou F* (2012) Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Front Endocrinol* 3: 181.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00181>
 21. *Foster MT, Shi H, Seeley RJ, Woods SC* (2011) Removal of intra-abdominal visceral adipose tissue improves glucose tolerance in rats: role of hepatic triglyceride storage. *Physiol Behav* 104 (5): 845–854.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.064>
 22. *Silaghi A, Piercecchi-Marti M-D, Grino M, Leonetti G, Alessi M.C, Clement K, Dadoun F, Dutour A* (2008) Epicardial Adipose Tissue Extent: Relationship With Age, Body Fat Distribution, and Coronaropathy. *Obesity* 16: 2424–2430.
<https://doi.org/10.1038/oby.2008.379>
 23. *Lacobellis G, Leonetti F* (2005) Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6300–6302.
<https://doi.org/10.1210/jc.2005-1087>
 24. *Kankaanpa M, Lehto H-R, Parkka JP, Komu M, Viljanen A, Ferrannini E, Knuti J, Nuutila P, Parkkola R, Iozzo P* (2006) Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4689–4695.
<https://doi.org/10.1210/jc.2006-0584>
 25. *Mazzocchi G, Dagostino MP, Greco A* (2012) Age-related changes of epicardial fat thickness. *Biomed Prevent Nutrit* 2 (1): 38–41.
<https://doi.org/10.1016/j.bionut.2011.06.024>
 26. *Silaghi A, Piercecchi-Marti M, Grino M, Leonetti G, Alessi MC, Clement K, Dadoun F, Dutour A* (2008) Epicardial Adipose Tissue Extent: Relationship With Age, Body Fat Distribution, and Coronaropathy. *Obesity* 16: 2424–2430.
<https://doi.org/10.1038/oby.2008.379>
 27. *Gruzdeva OV, Dyleva YA, Belik EV, Sinitsky MY, Stasev AN, Kokov AN, Brel NK, Krivkina EO, Bychkova EE, Tarasov RS, Barbarash OL* (2022) Relationship between Epicardial and Coronary Adipose Tissue and the Expression of Adiponectin, Leptin, and Interleukin 6 in Patients with Coronary Artery Disease. *J Pers Med* 12: 129.
<https://doi.org/10.3390/jpm12020129>
 28. *Fu M, Xu L, Chen X, Han W, Ruan C, Li J, Cai C, Ye M, Gao P* (2019) Neural crest cells differentiate into brown adipocytes and contribute to periaortic arch adipose tissue formation. *Arte-*

- rioscler Thromb Vasc Biol 39: 1629–1644.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312838>
29. Kim HW, Belin de Chantemèle EJ, Weintraub NL (2019) Perivascular adipocytes in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39: 2220–2227.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312304>
 30. Szasz T, Webb RC (2012) Perivascular adipose tissue: more than just structural support. *Clin Sci* 122: 1–12.
<https://doi.org/10.1042/CS20110151>
 31. Mattu HS, Randeva HS (2013) Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 216: T17–T36.
<https://doi.org/10.1530/JOE-12-0232>
 32. Zemancikova A, Torok J (2019) Influence of Age on Anticontractile Effect of Perivascular Adipose Tissue in Normotensive and Hypertensive Rats. *Oxid Med Cell Longev* 9314260.
<https://doi.org/10.1155/2019/9314260>
 33. Chang L, Xiong W, Zhao X, Fan Y, Guo Y, Garcia-Barrío M, Zhang J, Jiang Z, Lin JD, Chen YE (2018) Bmal1 in perivascular adipose tissue regulates resting phase blood pressure through transcriptional regulation of angiotensinogen. *Circulation* 138: 67–79.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029972>
 34. Saxton SN, Clark BJ, Withers SB, Eringa EC, Heagerty AM (2019) Mechanistic links between obesity, diabetes, and blood pressure: role of perivascular adipose tissue. *Physiol Rev* 99: 1701–1763.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2018>
 35. Sena CM, Pereira A, Fernandes R, Letra L, Seiça RM (2017) Adiponectin improves endothelial function in mesenteric arteries of rats fed a high-fat diet: role of perivascular adipose tissue. *Br J Pharmacol* 174: 3514–3526.
<https://doi.org/10.1111/bph.13756>
 36. Pan XX, Ruan CC, Liu XY, Kong LR, Ma Y, Wu QH, Li HQ, Sun YJ, Chen AQ, Zhao Q, Wu F, Wang XJ, Wang JG, Zhu DL, Gao PJ (2019) Perivascular adipose tissue-derived stromal cells contribute to vascular remodeling during aging. *Aging Cell* 18: e12969.
<https://doi.org/10.1111/accel.12969>
 37. Schulz TJ, Huang TL, Tran TT, Zhang H, Townsend KL, Shadrach JL, Cerletti M, McDougall LE, Giorgadze N, Tchkonina T, Schrier D, Falb D, Kirkland JL, Wagers AJ, Tseng Y-H (2011) Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 143–148.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1010929108>
 38. Munoz MF, Arguelles S, Marotta F, Barbagallo M, Cano M, Ayala A (2020) Effect of Age and Lipoperoxidation in Rat and Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells. *Oxid Med Cell Longev* 6473279.
<https://doi.org/10.1155/2020/6473279>
 39. Xu M, Palmer AK, Ding H, Weivoda MM, Pirtskhalava T, White TA, Sepe A, Johnson KO, Stout MB, Giorgadze N, Jensen MD, LeBrasseur NK, Tchkonina T, Kirkland JL (2015) Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. *eLife* 4: e12997.
<https://doi.org/10.7554/eLife.12997>
 40. Zhu XY, Ma S, Eirin A, Woollard JR, Hickson LJ, Sun D, Lerman A, Lerman LO (2016) Functional plasticity of adipose-derived stromal cells during development of obesity. *Stem Cells Transl Med* 5: 893–900.
<https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0240>
 41. Palmer AK, Xu M, Zhu Y, Pirtskhalava T, Weivoda MM, Hachfeld CM, Prata LG, van Dijk TH, Verkade E, Casalang-Verzosa G, Johnson KO, Cubro H, Dornebal EJ, Ogrodnik M, Jurk D, Jensen MD, Chini EN, Miller JD, Matveyenko A, Stout MB, Schafer MJ, White TA, Hickson LJ, Demaria M, Garovic V, Grande J, Arriaga EA, Kuipers F, von Zglinicki T, LeBrasseur NK, Campisi J, Tchkonina T, Kirkland JL (2019) Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction. *Aging Cell* 18: e12950.
<https://doi.org/10.1111/accel.12950>
 42. Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D, Coussieu C, Basdevan A, Hen AB, Bedossa P, M Guerre-Millo, K Clement (2006) Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 55: 1554–1561.
<https://doi.org/10.2337/db06-0133>
 43. Cipolletta D, Cohen P, Spiegelman BM, Benoist C, Mathis D (2015) Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPAR γ effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112: 482–487.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1423486112>
 44. Cipolletta D, Feuerer M, Li A, Kamei N, Lee J, Shoelson SE, Benoist C, Mathis D (2012) PPAR γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose-tissue Treg cells. *Nature* 486: 549–553.
<https://doi.org/10.1038/nature11132>

45. *Deiuliis J, Shah Z, Shah N, Needleman B, Mikami D, Narula V, Perry K, Hazey J, Kampfrath T, Kollengode M, Sun Q, Satoskar AR, Lumeng C, Moffatt-Bruce S, Rajagopalan S* (2011) Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. *PLoS One* 6: e16376.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016376>
46. *Stout MB, Justice JN, Nicklas BJ, Kirkland JL* (2017) Physiological Aging: Links Among Adipose Tissue Dysfunction, Diabetes, and Frailty. *Physiology* 32: 9–19.
<https://doi.org/10.1152/physiol.00012.2016>
47. *Childs BG, Li H, van Deursen JM* (2018) Senescent cells: a therapeutic target for cardiovascular disease. *J Clin Invest* 128 (4): 1217–1228.
<https://doi.org/10.1172/JCI95146>
48. *LeBrasseur NK, Tchkonina T, Kirkland JL* (2015) Cellular Senescence and the Biology of Aging, Disease, and Frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 83: 11–18.
<https://doi.org/10.1159/000382054>
49. *Carter CS, Justice JN, Thompson L* (2019) Lipotoxicity, aging, and muscle contractility: Does fiber type matter? *Geroscience* 41: 297–308.
<https://doi.org/10.1007/s11357-019-00077-z>
50. *Childs BG, Li H, van Deursen JM* (2018) Senescent cells: A therapeutic target for cardiovascular disease. *J Clin Invest* 128: 1217–1228.
<https://doi.org/10.1172/JCI95146>
51. *Ogrodnik M, Zhu Y, Langhi LGP, Tchkonina T, Kruger P, Fielder E, Victorelli S, Ruswhandi RA, Giorgadze N, Pirtskhalava T, Podgorni O, Enikolopov G, Johnson KO, Xu M, Inman C, Palmer AK, Schafer M, Weigl M, Ikeno Y, Burns TC, Passos JF, von Zglinicki T, Kirkland JL, Jurk D* (2019) Obesity-Induced Cellular Senescence Drives Anxiety and Impairs Neurogenesis. *Cell Metab* 29: 1233.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.013>
52. *Xu M, Tchkonina T, Ding H, Ogrodnik M, Lubbers ER, Pirtskhalava T, White TA, Johnson KO, Stout MB, Mezera V, Giorgadze N, Jensen MD, LeBrasseur NK, Kirkland JL* (2015) JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112: E6301–E6310.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1515386112>
53. *Hansen M, Rubinsztein DC, Walker DW* (2018) Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19(9): 579–593.
<https://doi.org/10.1038/s41580-018-0033-y>
54. *Gual P, Gilgenkrantz H, Lotersztajn S* (2017) Autophagy in chronic liver diseases: the two faces of Janus. *Am J Physiol Cell Physiol* 312 (3): C263–C273.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00295.2016>
55. *Zhang Y, Sowers JR, Ren J* (2018) Targeting autophagy in obesity: from pathophysiology to management. *Nat Rev Endocrinol* 14 (6): 356–376.
<https://doi.org/10.1038/s41574-018-0009-1>
56. *Oishi Y, Manabe I* (2016) Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *NPJ Aging Mech Dis* 2 (1): 16018.
<https://doi.org/10.1038/npjamd.2016.18>
57. *Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, Liang S, Shalpour S, Wong J, He F, Boassa D, Perkins G, Ali SR, McGeough MD, Ellisman MH, Seki E, Gustafsson AB, Hoffman HM, Diaz-Meco MT, Moscat J, Karin M* (2016) NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria. *Cell* 164 (5): 896–910.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.057>
58. *Otero MG, Fernandez Bessone I, Hallberg AE, Cromberg LE, De Rossi MC, Saez T.M, Levi V, Almenar-Queralt A, Falzone TL* (2018) Proteasome stress leads to APP axonal transport defects by promoting its amyloidogenic processing in lysosomes. *J Cell Sci* 131 (11): jcs.214536.
<https://doi.org/10.1242/jcs.214536>
59. *Yuzefovych LV, Musiyenko SI, Wilson GL., Rachek LI* (2013) Mitochondrial DNA damage and dysfunction, and oxidative stress are associated with endoplasmic reticulum stress, protein degradation and apoptosis in high fat diet-induced insulin resistance mice. *PLoS One* 8 (1): e54059.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054059>
60. *Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L* (2012) Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr* 32: 261–286.
<https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071811-150623>
61. *Kuroda M, Sakaue H* (2017) Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *J Med Invest* 64 (3-4): 193–196.
<https://doi.org/10.2152/jmi.64.193>
62. *Caso G, McNurlan MA, Mileva I, Zemlyak A, Mynarcik DC, Gelato MC* (2013) Peripheral fat loss and decline in adipogenesis in older humans. *Metabolism* 62: 337–340.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.007>

63. Alt EU, Senst C, Murthy SN, Slakey DP, Dupin CL, Chaffin AE, Kadowitz PJ, Izadpanah R (2012) Aging alters tissue resident mesenchymal stem cell properties. *Stem Cell Res* 8: 215–225. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2011.11.002>
64. Mau T, Yung R (2018) Adipose tissue inflammation in aging. *Exp Gerontol* 105: 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.014>
65. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR (2007) Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 117: 175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
66. Bandet CL, Tan-Chen S, Bourron O, Le Stunff H, Hajduch E (2019) Sphingolipid Metabolism: New Insight into Ceramide-Induced Lipotoxicity in Muscle Cells. *Int J Mol Sci* 20: 479. <https://doi.org/10.3390/ijms20030479>
67. Koster A, Patel KV, Visser M, van Eijk JT, Kanaya AM, de Rekeneire N, Newman AB, Tylavsky FA, Kritchevsky SB, Harris TB (2008) Health, Aging and Body Composition Study Joint effects of adiposity and physical activity on incident mobility limitation in older adults. *J Am Geriatr Soc* 56: 636–643. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01632.x>
68. Beavers KM, Beavers DP, Houston DK, Harris TB, Hue TF, Koster A, Newman AB, Simonsick EM, Studenski SA, Nicklas BJ, Kritchevsky SB (2013) Associations between body composition and gait-speed decline: Results from the Health, Aging, and Body Composition study. *Am J Clin Nutr* 97: 552–560. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.047860>
69. Giolo De Carvalho F, Sparks LM (2019) Targeting White Adipose Tissue with Exercise or Bariatric Surgery as Therapeutic Strategies in Obesity. *Biology* 8: 16. <https://doi.org/10.3390/biology8010016>
70. Pak JW, Herbst A, Bua E, Gokey N, McKenzie D, Aiken JM (2003) Mitochondrial DNA mutations as a fundamental mechanism in physiological declines associated with aging. *Aging Cell* 2: 1–7. <https://doi.org/10.1046/j.1474-9728.2003.00034.x>
71. Tsuji W, Rubin JP, Marra KG (2014) Adipose-derived stem cells: Implications in tissue regeneration. *World J. Stem Cells* 6: 312–321. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i3.312>
72. Jang JY, Blum A, Liu J, Finkel T (2018) The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest* 128: 3662–3670. <https://doi.org/10.1172/JCI120842>

Obesity and Aging. General Aspects

Yu. A. Dyleva^{a, *}, E. V. Belik^a, and O. V. Gruzdeva^a

^aScientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

*e-mail: dyleva87@yandex.ru

Obesity is associated with an increased risk of acute and chronic diseases, including hypertension, stroke, myocardial infarction, cardiovascular disease, diabetes, cancer, and reduces life expectancy by up to 20 years, increasing the risk of premature death. It has been shown that the metabolic changes associated with obesity are similar to those observed with aging. Thus, obesity and aging have a similar range of phenotypes, such as impaired genome integrity, mitochondrial function, accumulation of intracellular macromolecules, weakened immunity, and systemic inflammation. The commonality of mechanisms may underlie the acceleration of aging processes, both at the molecular and systemic levels. Thus, understanding the mechanisms of adipose tissue dysfunction in obesity can provide insight into the processes that contribute to the metabolic dysfunction associated with the aging process. The current review will examine the molecular and cellular mechanisms that underlie obesity and aging, and how obesity can activate the aging process, initiating the early onset of aging-associated chronic diseases.

Keywords: aging, obesity, adipose tissue