

DOI: 10.7868/S2658655X26050015
УДК 616.12-053.9

Обзорная статья

Старение миокарда: клеточные основы и терапевтические перспективы

Т.С. Филатова^{1,*}, И.Х. Джуманиязова¹, А.В. Шамшура¹,
Д.В. Абрамочкин¹

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация
*E-mail: fflatova@mail.bio.msu.ru

Аннотация. Проблема старения населения приобретает все большие масштабы и значимость. Старение сопровождается ростом распространенности плеяды сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии занимают лидирующие позиции. Старение миокарда связано с рядом разнообразных механизмов, включающих накопление сенильных клеток и перестройку внеклеточного матрикса на тканевом уровне, а на клеточном – нарушение функции митохондрий, ухудшение аутофагии, окислительный стресс, повреждение ДНК. Обзор посвящен всестороннему анализу клеточных и молекулярных механизмов старения миокарда и сердечно-сосудистой системы в целом. Особое внимание уделено процессам клеточного старения, формированию связанного со старением секреторного фенотипа, изменениям структуры и функций клеток сердечно-сосудистой системы, предшествующих развитию возрастных сердечных заболеваний, а также перспективным методам борьбы со старением.

Ключевые слова: старение, сердце, сердечно-сосудистые заболевания, кардиомиоцит, клеточное старение

Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 24-75-00018).

Соблюдение этических стандартов. В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. ФТС, АДВ – идея работы и планирование публикации; ФТС, ШАВ, ДИХ – сбор литературных данных; ФТС, ШАВ, ДИХ, АДВ – написание и редактирование рукописи.

Ссылка для цитирования: Филатова Т.С., Джуманиязова И.Х., Шамшура А.В., Абрамочкин Д.В. Старение миокарда: клеточные основы и терапевтические перспективы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. Т. 112. № 5. С. 1003–1059.
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26050015>

Myocardial Aging: Cellular Mechanisms and Therapeutic Perspectives

T.S. Filatova^{1,*}, I.H. Dzhumaniiazova¹, A.V. Shamshura¹,
D.V. Abramochkin¹

¹*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation*

**E-mail: filatova@mail.bio.msu.ru*

Abstract. Population aging is becoming an increasingly large-scale and significant global challenge. Aging is accompanied by a rising prevalence of a broad spectrum of cardiovascular diseases, among which ischemic heart disease, atrial fibrillation, and ventricular tachyarrhythmias occupy leading positions. Myocardial aging is associated with a variety of mechanisms, including the accumulation of senescent cells and remodeling of the extracellular matrix at the tissue level, as well as mitochondrial dysfunction, impaired autophagy, oxidative stress, and DNA damage at the cellular level. This review provides a comprehensive analysis of the cellular and molecular mechanisms underlying myocardial aging and aging of the cardiovascular system as a whole. Particular attention is paid to processes of cellular senescence, the development of the senescence-associated secretory phenotype (SASP), age-related structural and functional alterations in cardiovascular cells that precede the onset of age-associated heart diseases, as well as emerging therapeutic strategies aimed at combating cardiovascular aging.

Keywords: aging, heart, cardiovascular diseases, cardiomyocyte, cellular senescence

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 24-75-00018).

Ethics declarations. This work does not involve any human or animal studies.

Conflict of interests. The authors declare that there is no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Authors contribution. FTS, ADV – conceptualization and planning of the publication; FTS, SAV, DIH – literature data collection; FTS, SAV, DIH, ADV – writing and editing of the manuscript.

For Citation: Filatova T.S., Dzhumaniiazova I.H., Shamshura A.V., Abramochkin D.V. Myocardial aging: cellular mechanisms and therapeutic perspectives. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(5):1003–1059. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26050015>

СТАРЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ

Заметное улучшение уровня жизни и качества здравоохранения в большинстве стран за последние десятилетия привело к значительному росту продолжительности жизни населения в большинстве стран: за XX век ожидаемая продолжительность жизни при рождении увеличилась с 45 до 77 лет [1], а с 1995 г., согласно данным ВОЗ, она увеличилась еще на 8,4¹ года. До некоторой степени наблюдаемый рост продолжительности жизни связан со снижением детской смертности, введением в клиническую практику антибиотиков и вакцин, а также повышением уровня жизни и гигиены в целом. Однако увеличение продолжительности жизни (lifespan), по всей видимости, не привело к увеличению длительности ее активного, здорового периода (healthspan), в результате чего до 20% человеческой жизни приходится на период, отягощенный множеством возрастных заболеваний, значительно ухудшающих качество жизни [2]. Вкупе с трендом на снижение рождаемости это неизбежно приводит к так называемому старению населения – изменению демографической структуры общества с увеличением доли нетрудоспособного пожилого и старого населения. Согласно данным ВОЗ, в 2020 г. число людей старше 60 лет уже превышало число детей младше 5 лет, а к 2030 г. ожидается, что каждый шестой человек будет старше 60 лет². Тенденция к росту доли пожилого населения характерна для всех стран: в наибольшей степени это верно для стран Европы и США, но также в известной мере характерно и для менее экономически благополучных регионов с меньшей продолжительностью жизни [3]. Таким образом, старение населения представляет собой глобальную проблему, которая, по прогнозам, станет еще более актуальной в ближайшем будущем, что создает крайне неблагоприятные перспективы для экономики. Снижение доли трудоспособного населения при росте доли пенсионеров ведет к нехватке рабочей силы, что может замедлять экономический рост и снижать общий уровень жизни. Кроме того, старение связано с ростом распространенности неинфекционных хронических заболеваний и коморбидностью, что создает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения, дополнительно увеличивая бюджетные траты в этой сфере [4]. Одним из перспективных направлений в решении проблемы старения населения является реализация стратегии здорового долголетия, предполагающей продление периода активной и трудоспособной жизни за счет сохранения физического и когнитивного здоровья на протяжении более длительного временного отрезка. Для реализации этой стратегии, которая должна включать не только более интенсивный контроль за состоянием здоровья населения, но и ряд профилактических мероприятий, необходимо более глубокое понимание механизмов старения и основных причин потери работоспособности и смертности в пожилом возрасте.

Основной причиной инвалидизации и смертности среди пожилого населения на сегодняшний момент остаются заболевания сердечно-сосудистой системы. Согласно отчету ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смерти во всем мире в целом, а не только среди лиц старшего возраста³. При

¹ Ageing: Global population. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/population-ageing> (дата обращения: 04.02.2026).

² Ageing and health. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (дата обращения: 04.02.2026).

³ Cardiovascular diseases (CVDs). Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> (дата обращения: 04.02.2026).

этом наибольшая доля смертности от сердечно-сосудистых недугов (до 80%) приходится на возрастную когорту старше 65 лет [5]; в целом бремя сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается с возрастом [6–8]. Так, по данным Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association), в 2019 г. заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями составила 35–40% для людей в возрасте 40–60 лет, 77–80% – для пожилых людей в возрасте от 60 до 80 лет, а для долгожителей старше 80 лет – 85% [9, 10]. Данная проблема в последние годы усугубляется, не в последнюю очередь из-за роста доли пожилого населения. С 1990 по 2019 гг. распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы возросла на 26%, а за более краткий период с 2006 по 2016 гг. смертность от этих недугов возросла на 14,9% [10, 11] – и, по некоторым прогнозам, будет нарастать экспоненциально [12]. Среди рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний выделяют такие факторы, как несбалансированное питание, характеризующееся высоким содержанием насыщенных жиров, холестерина, простых углеводов, алкоголя и избыточным потреблением поваренной соли, недостаток физической активности, дислипидемию, гипергликемию, избыточный вес, наследственные факторы, а также возраст [13, 14]. И если природа большинства упомянутых факторов позволяет предпринять определенные действия по снижению рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний, то неуклонное старение предотвратить достаточно сложно. При этом именно сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее весомым фактором риска инвалидизации в пожилом возрасте [15]. На текущем этапе развития фундаментальной науки непосредственное устранение первопричины старения, вне зависимости от ее природы согласно существующим теориям, остается затруднительным. Однако анализ возраст-ассоциированных изменений в сердечно-сосудистой системе – особенно в структуре и функции миокарда – и поиск подходов к их коррекции с целью продления периода функциональной активности и отсрочки возрастной утраты трудоспособности и инвалидизации представляются вполне достижимыми задачами.

Цель данного обзора – анализ возрастных заболеваний сердечно-сосудистой системы и лежащих в их основе патофизиологических механизмов. Особое внимание уделено изучению эпидемиологических данных о возрастных заболеваниях сердца и сосудистого русла, анализу основных концепций старения, а также рассмотрению механизмов старения на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, с особым фокусом на старении кардиомиоцитов. Помимо раскрытия основных механизмов старения сердечно-сосудистой системы и ее компонентов, данный обзор также включает анализ последних данных о стратегиях борьбы с клеточным старением и возрастными заболеваниями.

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Итак, старение является одним из ключевых немодифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Частота встречаемости сердечно-сосудистыми заболеваниями неуклонно растет с возрастом: так, согласно отчету American Heart Association в 2019 г., те или иные заболевания сердечно-сосудистой системы встречаются у 35–40% людей в возрасте от 40 до 60 лет, у 77–80% пациентов в возрастном диапазоне 60–80 лет, а у пациентов старше 80 лет частота встречаемости данной группы заболеваний достигает 85% [10, 16]. Понимание природы

возраст-ассоциированных изменений в сердечно-сосудистой системе и связанных с ними рисков имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы у пожилых людей. Прежде всего, здесь необходимо очертить круг связанных с возрастом сердечно-сосудистых недугов. С эпидемиологической точки зрения принято различать несколько основных типов кривых заболеваемости для болезней, коррелирующих с возрастом человека.

Считается, что возрастные, т.е. старческие, заболевания помимо прочего характеризуются нелинейной зависимостью заболеваемости и распространенности от возраста, так как они связаны не столько со временем существования организма, сколько именно с его старением (рис. 1а). Для таких заболеваний характерен резкий экспоненциальный рост заболеваемости и распространенности после 50–60 лет (большинство разновидностей онкологических заболеваний, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт) [27]. Так, на рис. 1б представлены кривые зависимости распространенности от возраста для одного из типичных возрастных заболеваний миокарда – фибрилляции предсердий, построенные по данным нескольких эпидемиологических исследований и демонстрирующие нелинейное, практически экспоненциальное нарастание после 60 лет. Нужно отметить, что, хотя для большинства сердечно-сосудистых недугов характерен почти экспоненциальный рост заболеваемости, распространенности и смертности с возрастом, для некоторых заболеваний эта зависимость отличается от общего профиля и является нелинейной, демонстрируя максимум с последующим спадом. Так, для инсульта и заболеваний периферических артерий характерен спад распространенности и заболеваемости соответственно после 80 лет [6]. Напротив, для заболеваний, не связанных или слабо связанных со старением, характерна практически линейная зависимость заболеваемости от возраста – эта группа включает в себя такие недуги, как дуоденит, гастрит, ревматоидный артрит, диабет II типа и др. [18–20]. Особняком здесь стоят так называемые гериатрические синдромы, в первую очередь синдром старческой астении или старческой хрупкости (*frailty*), который выделили как комплекс характерных симптомов более трех десятков лет назад. Определения синдрома старческой астении разнятся: один из основоположников теории данного синдрома Fried определял его как физиологический фенотип, включающий одновременное проявление 3 и более симптомов – таких как потеря веса, постоянное ощущение усталости, снижение скорости ходьбы и т.д.; Rockwood, с другой стороны, определил синдром старческой астении как накопление физиологических дефицитов в организме с течением времени и предложил способ подсчета и оценки степени такого накопления на основе индекса хрупкости [21–23]. Так или иначе, синдром старческой астении помимо общего ухудшения качества жизни пациента также характеризуется высокой коморбидностью: его манифестация связана с повышенными рисками развития других старческих заболеваний – в том числе, сердечно-сосудистых [24]. И напротив: сердечно-сосудистые заболевания зачастую являются фактором риска для манифестации синдрома старческой хрупкости [25, 26]. При этом степень сердечно-сосудистых нарушений у лиц пожилого возраста оказывается связанной со степенью выраженности симптомов синдрома старческой хрупкости – хотя четкой причинно-следственной связи пока установить не удалось [37]. Таким образом, сами гериатрические синдромы не так страшны, как их высокая коморбидность с более серьезными заболеваниями.

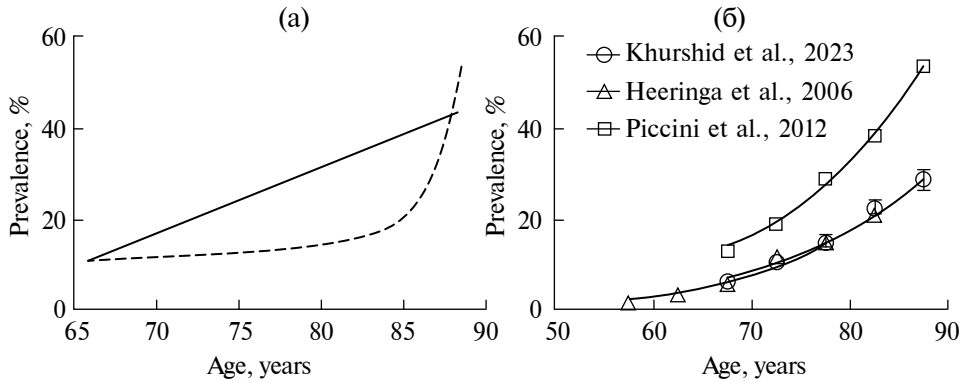


Рис. 1. (а) – кривые зависимости распространенности для независимых от возраста заболеваний (сплошная линия) и старческих болезней (штриховая линия) от возраста. (б) – кривые зависимости распространенности фибрилляции предсердий от возраста (по данным [28–30])

Fig. 1. (a) – age-dependent prevalence curves for age-independent diseases (solid line) and age-related (senescent) diseases (dashed line). (a) – age-dependent prevalence curves of atrial fibrillation (according to data from [28–30])

Какие же именно заболевания сердечно-сосудистой системы ассоциированы с возрастом (рис. 2)? Для ответа на этот вопрос необходимо обратиться к когортным исследованиям – как ретроспективным, так и проспективным, включающим большие выборки людей. Одним из наиболее масштабных и известных исследований в этой области – которое продолжается и по сей день – является Global Burden of Disease Study, проводимое с 1990 г. Институтом показателей и оценки здоровья (ИНМЕ) на базе Медицинской школы Вашингтонского университета⁴. Несмотря на то что данное исследование не сфокусировано на старении как таковом, оно характеризуется наиболее широким охватом данных: респонденты из 204 стран, около 400 заболеваний; данные, полученные в его ходе, используются множеством групп исследователей в разных областях медицины и физиологии [6, 11].

Еще одна масштабная работа такого рода проводится ВОЗ: Исследование глобального старения и здоровья взрослых (Study on global AGEing and adult health, SAGE). Исследование охватывает более 40 000 респондентов из 6 стран: Китай, Россия, Гана, Индия, Мексика и ЮАР – и сосредоточено на длительном мониторинге и сборе информации о старении и связанных с ним недугами⁵. Роттердамское исследование (Rotterdam study) – еще одно проспективное исследование, начатое в 1990 г. и продолжающееся по сей день в г. Роттердаме (Нидерланды) [31]. На сегодняшний день оно включает около 15 000 людей из нескольких возрастных когорт и сфокусировано на поиске факторов риска для основных возрастных заболеваний, обусловленных как генетически, так и связанных с окружающей средой и образом жизни. Наконец – хотя и не в последнюю очередь – здесь нужно упомянуть Фремингемское исследование (Framingham Heart Study), начатое в 1948 г. в г. Фремингеме (США, Массачусетс)

⁴ Global Burden of Disease (GBD). Режим доступа: <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd> (дата обращения: 04.02.2026).

⁵ Study on global AGEing and adult health (SAGE). Режим доступа: <https://www.who.int/data/data-collection-tools/study-on-global-ageing-and-adult-health> (дата обращения: 04.02.2026).

и продолжающееся по сей день; на данный момент в нем участвует уже третье поколение респондентов. Фремингемское исследование делает акцент на изучении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их возрастной зависимости. На его основе была построена прогностическая модель для оценки десятилетнего риска развития сердечно-сосудистых недугов – Framingham Risk Score⁶ [32]. Значительная часть имеющихся представлений о возрастной динамике распространенности различных сердечно-сосудистых заболеваний сформирована на основе анализа данных, собранных в рамках вышеупомянутых исследований.

Ведущей причиной заболеваемости и смертности среди населения старшего возраста остается ишемическая болезнь сердца (ИБС), в особенности в развитых странах [6, 33, 34]. Несмотря на общемировой тренд на снижение смертности от ИБС в странах с высоким социодемографическим индексом [33, 35], в развивающихся странах все еще наблюдается ее рост [36, 37]. На втором месте по заболеваемости среди населения старше 70 лет стоят заболевания периферических артерий – зонтичный термин, объединяющий сужение сосудов и нарушение кровоснабжения по тем или иным причинам (атеросклероз, облитерирующий эндокердит, тромбоз и т.д.). Однако второй по частоте причиной смертности в старшем возрасте является инсульт. Четвертое место по заболеваемости и, по разным данным, третье или четвертое место по смертности занимает фибрилляция предсердий, которая, в свою очередь, является серьезным фактором риска развития тромбоэмболического инсульта [6, 11, 33]. С фибрилляцией предсердий зачастую ассоциирована еще одна разновидность характерной для пожилого возраста аритмии – синдром слабости синусного узла [38]. В совокупности с другими разновидностями брадикардий, характерными для преклонного возраста (например, атриовентрикулярная блокада), это влечет за собой необходимость установки кардиостимулятора пожилым пациентам – так, в США средний возраст имплантации кардиостимуляторов приближается к 70 годам [39, 40]. Еще один грозный возрастной диагноз, сравнимый по частоте постановки с фибрилляцией предсердий, – сердечная недостаточность (СН). Хотя нередко это заболевание является следствием других сердечно-сосудистых недугов, таких как ИБС и гипертония, оно является одной из наиболее частых причин госпитализации у пациентов старшего возраста [41]. И заболеваемость, и распространенность для СН возрастают в зависимости от возраста экспоненциальным образом, увеличивая вдвое вероятность развития заболевания за каждые прожитые 10 лет [42].

В разных странах, даже со схожим социодемографическим индексом, распространенность отдельных сердечно-сосудистых заболеваний может сильно различаться – так, по данным исследования SAGE, распространенность стенокардии, сопряженной с ИБС, достигает 66,1% среди людей в возрасте 70–79 лет в России, тогда как в Индии она не превышает 30%, а в Китае – 20%. Это говорит о разнице в рисках, сопряженных с теми или иными заболеваниями, которые необходимо учитывать, – например, при разработке стратегий по их профилактике [43]. Нужно отметить, однако, что, хотя еще относительно недавно исследователи говорили о сверхсмертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России [44, 55], к 2019 г. этот показатель значительно снизился и приблизился к уровню отдельных стран Европы и Китая: в России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 46,8% от общей смертности, в Китае более 40%, в ЕС – около 40% [36, 44, 45].

⁶ Framingham Heart Study. Режим доступа: <https://www.framinghamheartstudy.org/> (дата обращения: 04.02.2026).

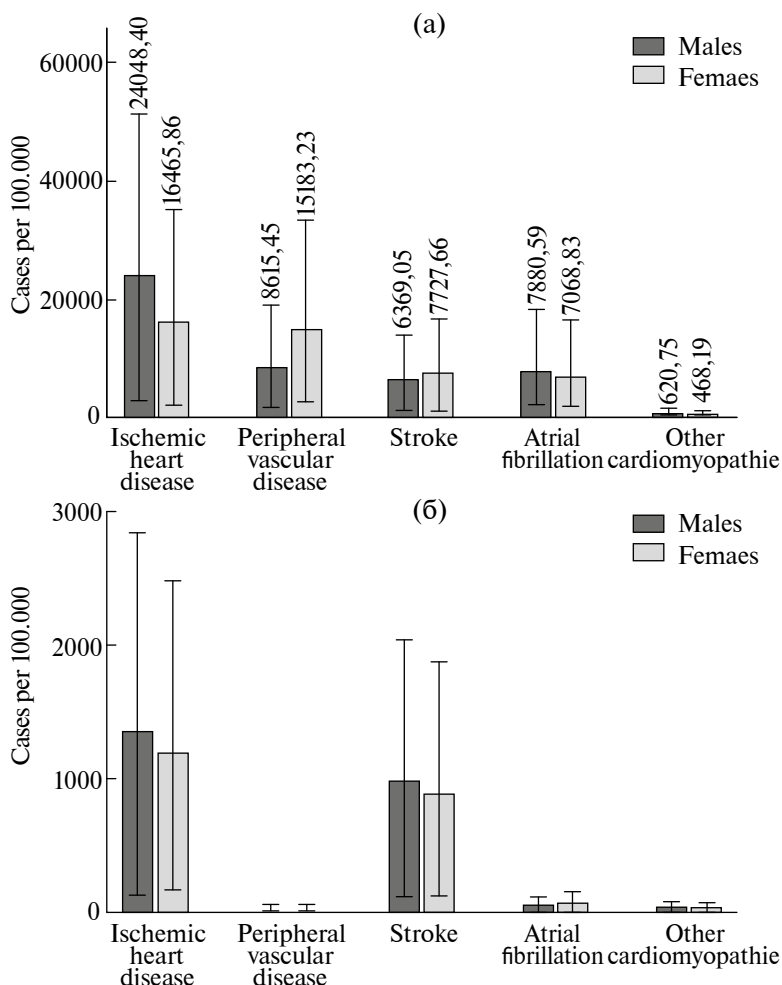


Рис. 2. Распространенность (а) и смертность (б) основных связанных с возрастом заболеваний сердечно-сосудистой системы (по данным [6])

Fig. 2. Prevalence (a) and mortality (б) rates of major age-related cardiovascular diseases (according to data from [6])

КАК И ПОЧЕМУ МЫ СТАРЕЕМ?

В связи со столь масштабными и драматичными последствиями старения организма представляется крайне соблазнительным проследить патогенез возрастных заболеваний сердечно-сосудистой системы и выявить его главную движущую силу — ведь если они настолько единообразны у пожилых людей во всем мире, то должны быть общие фундаментальные процессы на клеточном и молекулярном уровне, которые к этому приводят. К сожалению, на этот счет в научном сообществе нет единого мнения — как нет консенсуса и по поводу определения старения

как такового. Для большинства обывателей в порядке вещей считать определением старости хронологический возраст. Еще одним мерилем старости предлагают считать потерю фертильности — что к человеку слабо применимо хотя бы потому, что потеря фертильности у людей мужского и женского пола происходит в разном возрасте. Одной из определяющих черт старости было предложено считать увеличение риска смертности с возрастом — однако рост смертности в человеческой популяции начинается еще до достижения репродуктивного возраста [46], а после 75–80 лет рост риска замедляется, отклоняясь от модели, предсказанной в 1825 г. Гомперцем [47]. В научной литературе также часто встречается определение старения как накопления повреждений различного рода — в основном мутаций, однако мутации в человеческом организме начинают накапливаться буквально с первых делений клеток организма после образования зиготы, и провести четкую границу в данном случае не представляется реальным [48]. Наконец, с точки зрения физиологии старение — это постепенное снижение функциональных резервов организма, приводящее к увеличению риска развития возрастных заболеваний, также называемое гомеостенозом [49, 50]. Столь неблагоприятная сумма эффектов: рост смертности, снижение фертильности и функционального резерва организма — заставляет задуматься: а есть ли у старения смысл — физиологический или эволюционный?

Многочисленные современные теории старения можно разделить на две группы с принципиально разными подходами, дискуссия между сторонниками которых продолжается уже несколько десятилетий. Сторонники первого подхода видят в старении эволюционно консервативный запрограммированный процесс, имеющий под собой определенные эволюционные преимущества для популяции. Сторонники второго подхода определяют старение как стохастическое накопление повреждений различного рода в организме [51].

Первая научная теория старения, предложенная Вейсманом в XIX веке, предполагала целесообразность старения как запрограммированной смерти — позднее названной академиком Скулачевым феноптозом — для высвобождения ресурсов и пространства для жизни более молодых особей [52]. В самом деле, сложно представить прямые преимущества старения для индивида. Сторонники данной теории аргументируют пользу старения тем, что минимальной единицей эволюции является популяция, и с этой точки зрения естественный отбор должен быть направлен на формирование преимуществ у популяции в целом. В качестве аргументов программируемости старения и смерти Вейсман приводил лососевых рыб, погибающих после размножения, и растения, цветущие один раз в жизни, после чего также погибающие. Кроме того, долгожительство и крепкое здоровье в старости часто передается от родителей к детям и внукам — значит, должна передаваться программа старения?

Теория запрограммированного старения кажется многим весьма соблазнительной — ведь если это программа, ее можно выключить, найти необходимые гены интереса и отменить старение. К сожалению, в этой теории слишком много недостатков. Теория запрограммированного старения предполагает, что с точки зрения эволюции особи с имеющейся программой старения и смерти получают преимущество перед животными, у которых такой программы нет [53]. Однако она никак не учитывает пренебрежимо стареющие организмы, способные жить десятки, сотни и даже тысячи лет, в случае растений — без видимых нарушений физиологических функций. Кроме того, было показано, что давление группового отбора в ходе эволюции значительно слабее, чем давление отбора индивидуального [54], поэтому

особи с запрограммированной смертью в ходе естественного отбора проигрывали бы тем, у кого нет такой программы. Наконец, до сих пор не было найдено ни одного гена, ответственного за программу старения, мутация которого ее бы отменяла [53]. Тем не менее у теории запрограммированного (или адаптивного) старения по сей день есть ярые сторонники [55] — хотя сам Вейсман в конце жизни поменял свои взгляды на природу старения и отчасти предвосхитил открытие лимита делений соматических клеток [56].

В противоположность запрограммированному старению теории накопления повреждений предполагают, что старение не является эволюционным преимуществом, и в лучшем случае нейтрально с точки зрения естественного отбора; если оно и является программой, то, скорее, побочным продуктом программы развития организма [53, 57]. Впервые теория подобного рода была предложена Medawar в 1952 г. и за прошедшие десятки лет была дополнена другими учеными [58]. Основная идея данного подхода заключается в том, что с течением жизни в клетке накапливаются повреждения различного рода, что приводит к старению на клеточном уровне и так называемому «одряхлению» клетки (cellular senescence); это состояние нарушает клеточные функции и препятствует пролиферации и регенерации ткани [59–61]. Впервые клеточное старение было описано более 60 лет назад Hayflick, которому удалось продемонстрировать, что число делений клеток в культуре ограничено т.н. репликативным старением [62]. На сегодняшний день нам достаточно много известно о фенотипе «одряхлевших» — или сенильных — клеток и о механизмах их старения. Это неделящиеся клетки, постоянно находящиеся в фазе G1 (в некоторых случаях G2) клеточного цикла и при этом устойчивые к апоптотическим стимулам за счет повышенной экспрессии белков семейства BCL-2 [63–65]. Сенильные клетки, как правило, увеличиваются в объеме, для них характерен увеличенный объем митохондрий в клетках и изменения в морфологии митохондрий, в некоторых случаях — накопление липофусцина, представляющего собой агрегаты из подвергшихся окислению активными формами кислорода макромолекул (белки, липиды), образование ассоциированных со старением областей гетерохроматина в ядрышках (senescence-associated heterochromatin foci, SAHF), участвующих в сайленсинге связанных с пролиферацией генов [61, 66–69].

На молекулярном уровне для сенильных клеток характерно накопление лизосомального фермента β -галактозидазы, гиперэкспрессия ингибиторов циклин-зависимых киназ p21 и p16, участвующих в остановке клеточного цикла, а также маркеров повреждений ДНК [70–73]. Старение клеток может быть вызвано различными стимулами, причем оно не всегда сопряжено с хронологическим возрастом организма; в зависимости от типа триггера выделяют репликативное, вызванное онкогенами старение и вызванное стрессом преждевременное старение (stress-induced premature senescence, SIPS) [74, 75].

Показанное ранее Hayflick укорочение теломер — механизм запуска репликативного старения, в основном характерный для пролиферирующих клеток. Теломеры — это рибонуклеопротеиновые комплексы, защищающие концы линейных хромосом эукариотических клеток и укорачивающиеся при каждом митотическом делении, ограничивая тем самым репликативный потенциал клеток [76]. Клетки, экспрессирующие теломеразу, способны достраивать теломеры — как правило, это стволовые клетки и клетки опухолей [77]. Соматические клетки в организме человека редко экспрессируют теломеразу, однако это верно не для всех животных: в организме мыши теломераза обнаруживается во многих соматических клетках, и на протяжении всей жизни теломеры мышей не укорачиваются [78]. В отсутствие теломеразы критическое

укорочение теломер приводит к нестабильности генома и аресту клеточного цикла, опосредованному белком p53 [79]. Нужно отметить, что длина теломер слабо коррелирует с продолжительностью жизни организма — так, теломеры в клетках мыши гораздо длиннее, чем теломеры в человеческих клетках [78].

Более надежным предиктором продолжительности жизни является скорость укорочения теломер, для которой характерна межвидовая и индивидуальная вариабельность; кроме того, при стрессе той или иной природы теломеры могут укорачиваться быстрее [80, 81]. В некотором приближении критическое укорочение и повреждение теломер является частным случаем геномных повреждений, которые также являются мощным, а также наиболее частым стимулом для запуска клеточного старения [82]. Повреждения генома в виде одно- и двухцепочечных разрывов могут возникать в клетке в результате воздействия ионизирующего излучения, активных форм кислорода и цитостатиков, причем наиболее опасны именно двухцепочечные разрывы как наиболее рискованные для починки системами репарации: даже один двухцепочечный разрыв может стать триггером старения отдельно взятой клетки [83, 84]. Причиной старения клеток является сигнальный каскад, запускаемый повреждением ДНК, — так называемый DNA damage response (DDR), главной целью которого является предотвращение передачи вредных мутаций потомству клетки. Мутации в генах ферментов, участвующих в работе этого каскада, часто обнаруживаются в клетках опухолей [85].

Сигнальный путь DDR зависит от фазы клеточного цикла и включает ферменты, распознающие повреждения ДНК (ATM, ATR), и при невозможности репарации останавливает клеточный цикл посредством каскада, приводящего к активации супрессора опухолей p53 [86]. Старение клеток также может быть спровоцировано онкогенными или митогенными сигналами — гиперэкспрессией ростовых факторов, хронической стимуляцией цитокинами, потерей функциональности генов-супрессоров опухолей (PTEN) [66, 87, 88]. В большинстве случаев связь между митогенными или онкогенными стимулами и клеточным старением опосредована DDR: в результате неправильного формирования репликаона и коллапса репликативной вилки происходит повреждение ДНК [89]. Клеточное старение зачастую оказывается связано с перестройками хроматина: с одной стороны, повреждения ДНК и запуск DDR могут вызывать релаксацию хроматина [90], с другой стороны — релаксация хроматина сама по себе может спровоцировать дерепрессию генов-супрессоров опухолей (например, p16) и запустить старение клетки [91]. Наконец, активация генов-супрессоров опухолей (например, в результате действия активных форм кислорода [92]), затрагивающая сигнальные пути p53/p21 и p16/pRB, также является причиной старения отдельно взятой клетки. Эти сигнальные пути могут функционировать параллельно или по отдельности, первый обеспечивает временную остановку клеточного цикла, тогда как второй — необратимую. Белки p53 и pRB — транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию множества генов, а p21 и p16 являются ингибиторами циклинзависимых киназ, останавливающими клеточный цикл; все они являются признанными маркерами сенильных клеток [93–95].

Наряду с морфологическими и молекулярными изменениями для сенильных клеток характерен особый секреторный фенотип — так называемый SASP (senescence-associated secretory phenotype), и именно он, по мнению большинства исследователей, ответственен за негативное влияние сенильных клеток на окружающие ткани. Сенильные клетки выделяют в окружающую их среду различные ростовые факторы (факторы роста TGF- β , VEGF, GM-CSF), хемокины и цитокины (интерлейкины IL-6 и IL-8, фактор некроза опухолей TNF- α), матриксные

металлопротеазы. Конкретный состав данного секретома может варьировать в зависимости от типа клетки и ткани; в некоторых случаях клеточное старение может происходить без включения SASP, например, если старение клетки происходит не из-за повреждений генома, а из-за эктопической гиперэкспрессии p21 или p16, а p53, также участвующий в регуляции клеточного цикла и старения клеток, подавляет SASP [58, 85–87]. Эти молекулы обладают ауто- и паракринной активностью, поэтому даже несколько сенильных клеток способны значительно remodelировать окружающую ткань. В частности, компоненты SASP способны индуцировать процесс старения в окружающих клетках, привлекать в ткань иммунокомпетентные клетки, стимулировать и поддерживать воспалительный процесс [88–90]. По мере старения организма и увеличения доли сенильных клеток в тканях воспаление, спровоцированное SASP, усугубляется. Повышенные уровни провоспалительных маркеров в крови и тканях ассоциированы с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и с развитием синдрома старческой хрупкости; такой процесс называют воспалительным старением (inflamm-aging) [91, 92].

Показано, что накопление сенильных клеток вносит вклад в развитие возраст-ассоциированных заболеваний – раковых опухолей, болезни Альцгеймера, аутоиммунных заболеваний [93–96]. В значительной степени этому способствует SASP: по крайней мере, некоторые его компоненты положительно коррелируют с развитием синдрома старческой хрупкости [97]. Помимо старения непосредственно клеток в тканях также может развиваться и старение межклеточного матрикса. В первую очередь в это вносит вклад SASP: клетки самых разных типов при старении секретируют матриксные металлопротеиназы и другие протеиназы (катепсины, тканевый активатор плазминогена и др.), разрушающие межклеточный матрикс, – при этом экспрессия тканевых ингибиторов металлопротеиназ при старении снижена [98]. В стареющих тканях снижена интенсивность синтеза коллагена и эластина, снижена экспрессия пролил-4-гидроксилазы, одного из ключевых ферментов синтеза коллагена [99–101]. С другой стороны, старение зачастую сопряжено с фиброзом различных тканей – легких, печени, а также сердца [102–104]. Причиной этого, по всей видимости, является избыточное образование поперечных сшивок между долгоживущими молекулами внеклеточного матрикса – за счет ферментативных реакций (лизил-оксидаза, трансглутаминаза-2), а также за счет неферментативного гликирования макромолекул в результате реакции Майяра, считается, что это вносит вклад в ухудшение состояния ткани при старении, а также влияет на миграцию иммунокомпетентных клеток в ткани [105–107]; в некоторых случаях фиброз может быть вызван сниженной активностью матриксных металлопротеаз [108]. Стареющий межклеточный матрикс не только вносит вклад в ухудшение функционального состояния ткани, но и сам провоцирует процессы клеточного старения в близлежащих клетках, в том числе в стволовых [109].

Тем не менее у клеточного старения и секретома сенильных клеток, по всей видимости, есть определенный физиологический смысл. В зависимости от конкретного типа клетки и секретируемых компонентов SASP может участвовать в подавлении развития опухолей [110, 111], а также в заживлении и регенерации тканей – показано, что у мышей с дефицитом сигнальных путей, запускающих клеточное старение, заживление травм сопровождается значительным усилением фиброза и формированием рубцов [112, 113]. Наконец, было показано, что клеточное старение необходимо для нормального прохождения определенных этапов эмбрионального развития [114, 115].

СТАРЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Итак, на клеточном уровне старение — в особенности в тканях, состоящих в своей массе из неделящихся постмитотических клеток, — связано с повреждением макромолекул, активацией SASP и возраст-ассоциированными изменениями клеточного матрикса. В основе старения таких тканей и органов лежат гибель поврежденных клеток, потеря функциональности стареющих клеток, а также старение межклеточного матрикса [116]. Несмотря на то, что клетки ткани, в том числе миокарда, могут обновляться за счет деления стволовых клеток [117], с возрастом скорость обновления клеток снижается и не компенсирует их старение и гибель [118].

Огромное число работ посвящено старению стенки сосудов — и многие аспекты старения сердца связаны именно со старением сосудистого русла. Долгое время было принято считать, что старение связано с неизбежным повышением артериального давления [119], однако последние исследования показали, что это не так — по крайней мере, для жителей изолированных, примитивных сообществ [120]. В большинстве же случаев с возрастом происходят значительные функциональные изменения на уровне эндотелия, гладких мышечных клеток, а также внеклеточного матрикса. Как и в других органах, в сосудистой стенке с возрастом накапливаются сенильные клетки. Так, клетки эндотелия при гемодинамическом стрессе демонстрируют ускоренное укорочение теломер, активацию DDR и повышенный уровень экспрессии белков p21 и p16 — маркеров клеточного старения. Сенильные эндотелиоциты характеризуются пониженным уровнем продукции оксида азота (NO) из-за сниженной активности NO-синтазы [121, 122]. Помимо того, что NO является мощным вазодилататором, и снижение его уровня вносит вклад в развитие гипертензии, он также может подавлять сигнал трансформирующего фактора роста TGF- β , провоцирующего процессы старения клеток и межклеточного матрикса [123, 124]. TGF- β , в свою очередь, способен усиливать экспрессию фактора роста соединительной ткани (CTGF) и мРНК коллагена I и III типов в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов [125–127]. При этом с возрастом экспрессия TGF- β в артериальной стенке усиливается даже у клинически здоровых нормотензивных крыс, что позволяет предполагать участие данного ростового фактора в процессах старения сосудистого русла [128]. Помимо прочего, окислительный стресс, также сопряженный со старением, приводит к окислению кофактора BH4, необходимого для работы эндотелиальной NO-синтазы. Разобщение работы NO-синтазы в отсутствие кофактора BH4 приводит к продукции супероксида и пероксинитрита, которые еще больше усиливают окислительный стресс, формируя таким образом порочный круг патологического ремоделирования эндотелия [129]. Кроме того, продуцируемые эндотелием активные формы кислорода способны активировать транскрипционный фактор NF- κ B, который, в свою очередь, стимулирует секрецию компонентов SASP, действующих паракринно и провоцирующих процессы клеточного старения в окружающих клетках и межклеточном матриксе [130].

Гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов также подвержены процессам клеточного старения: стареющие ГМК, в том числе в атеросклеротических бляшках, демонстрируют признаки повреждений генома и теломер и другие маркеры сенильных клеток (p53, p21, β -галактозидазная активность) [131–133]. Сенильные ГМК склонны к пролиферации и гипертрофии — последняя может быть связана со снижением интенсивности аутофагии [134], а также обладают повышенной жесткостью цитоскелета, которую сохраняют даже при переносе в культуру — за счет

повышенного уровня экспрессии TGF- β [135]. В крупных артериях это приводит к утолщению меди и интимы, куда ГМК способны мигрировать при атеросклерозе, на 15–40% (причем с возрастом темпы утолщения сосудов увеличиваются) и увеличению жесткости сосудистой стенки [136]. Также с возрастом наблюдается нарушение механочувствительности ГМК сосудов: старение влечет за собой гиперактивацию механочувствительных каналов Piezo1, что ведет к усиленному входу ионов Ca^{2+} и нарушению кальциевого сигналинга. Это, в свою очередь, ведет к ремоделированию актин-миозинового цитоскелета ГМК, снижению уровня экспрессии сократительного белка α -SMA (smooth muscle actin) и повышению уровня экспрессии γ -SMA, что способствует увеличению жесткости цитоскелета клетки, ухудшению ее сократительной активности и механочувствительности, что в конечном итоге ухудшает регуляцию тонуса сосудов в пожилом возрасте [137]. Наконец, для сенильных ГМК сосудов весьма характерен SASP, лежащий в основе такой связанной с возрастом патологии, как атеросклероз. Стареющие ГМК секретируют провоспалительные и проатерогенные паракринные факторы (IL-6, IL-8, MCP-1). Особую роль при этом играет IL-1 α , который, действуя ауто- и паракринно, усиливает секрецию провоспалительных медиаторов в стенке сосуда. Это, помимо прочего, приводит к рекрутированию моноцитов и лейкоцитов в интиму сосуда [138]. В интиме окисленные в результате действия активных форм кислорода липиды, а также продукты неферментативного гликирования способны вызывать трансформацию макрофагов и ГМК в пенистые клетки, характерные для атеросклеротических бляшек [139, 140]. Наконец, матриксные металлопротеиназы в составе SASP сенильных клеток стенки сосуда снижают стабильность атеросклеротических бляшек [141].

Компоненты SASP провоцируют ремоделирование межклеточного матрикса сосудистой стенки, и здесь также немалую роль играют матриксные металлопротеиназы, в частности MMP-2, а также IL-6: в совокупности это приводит к разрушению эластиновых волокон, усиленному отложению волокон коллагена, а также кальцификации интимы крупных артерий, в особенности аорты [142–144]. Увеличение жесткости артериальной стенки является независимым фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний и оценки смертности [145–147]: более жесткие стенки артерий способствуют увеличению разницы систолического и диастолического давления, а также ускорению распространения пульсовой волны, что влечет за собой мелкие, субклинические повреждения нижележащих сосудов в органах с низким сосудистым сопротивлением и интенсивной перфузией (мозг, почки, сердце) [148].

В кардиомиоцитах – метаболически активных, сокращающихся клетках – важную роль в процессах старения играет активная генерация активных форм кислорода [149]. Также несмотря на то, что большинство клеток сердечно-сосудистой системы являются терминально дифференцированными постмитотическими клетками, для них характерно укорочение теломер при старении, коррелирующее с распространением определенных возрастных заболеваний сердечно-сосудистой системы [150]. По всей видимости, генерация активных форм кислорода приводит к повреждениям теломер и генома, в результате чего в сердце с возрастом накапливаются сенильные кардиомиоциты [151]. Кроме того, старение кардиомиоцитов может быть спровоцировано паракринным влиянием других сенильных клеток, выделяющих компоненты SASP – например, эндотелиоцитов коронарных сосудов [152]. Часть кардиомиоцитов с возрастом гибнут и замещаются коллагеном, тогда как оставшиеся кардиомиоциты

увеличиваются в размерах [153]. Гипертрофия кардиомиоцитов при старении опосредована действием регуляторов клеточного цикла [154]. Сенильные кардиомиоциты активно экспрессируют такие маркеры старения как p16, p53 и β -галактозидазу [155, 165]. Поскольку кардиомиоциты — долгоживущие постмитотические клетки, с возрастом в них накапливается так называемый «клеточный мусор» — поврежденные макромолекулы и органеллы, которые в норме элиминируются за счет аутофагии. В сенильных кардиомиоцитах аутофагия и, в частности, Parkin-обусловленная митофагия — то есть элиминация митохондрий — подавляется p53, в результате чего в клетке накапливаются поврежденные, дисфункциональные органеллы, как правило, увеличенные в размерах [157, 158]. Поврежденные митохондрии продуцируют гораздо больше активных форм кислорода, чем здоровые органеллы, что только ускоряет процессы клеточного старения [159]. Накопление дисфункциональных митохондрий сказывается на характере метаболизма в сенильных кардиомиоцитах. Зрелые кардиомиоциты получают большую часть энергии за счет окисления жирных кислот. Однако при старении наблюдается снижение активности ферментов, участвующих в окислении жирных кислот, — например, карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 [160]. Это приводит к метаболическому сдвигу в сторону использования глюкозы в качестве основного энергетического субстрата в кардиомиоцитах [161]. Однако, по всей видимости, такой переход скорее отражает метаболическую пластичность и адаптацию клеток к повреждениям, связанным со старением, нежели является движущей силой одряхления клеток [162]. Наконец, для стареющих кардиомиоцитов, как и для других типов сенильных клеток, характерен SASP, однако его состав отличается от типичного коктейля цитокинов и хемокинов. Помимо обычных для сенильных клеток IL-1 α и TNF- α , SASP кардиомиоцитов включает атипичные компоненты, такие как эндотелин-3 (EDN3), фактор роста дифференцировки 15 (GDF15) и трансформирующий фактор роста бета 2 (TGF- β 2) [160]. Последний играет особо важную роль в старении сердечной ткани: провоцируя трансформацию клеток эндотелия в фибробласты, он вносит вклад в развитие фиброза сердца [163]. Выделяемый сенильными кардиомиоцитами также в составе SASP IL-6 — как паракринно, так и в составе экзосом — активирует STAT-3 сигналинг в фибробластах, что также приводит к усиленному отложению коллагена во внеклеточном матриксе миокарда [164, 165]. Старение межклеточного матрикса, происходящее параллельно с клеточным старением, вносит вклад в патофизиологические аспекты старения сердца на органном уровне. В целом в стареющем сердце, даже в отсутствие сердечно-сосудистых патологий, происходит накопление коллагена, причем содержание коллагена I типа растет, тогда как коллагена III типа во внеклеточном матриксе становится меньше, что в совокупности приводит к увеличению жесткости стенки камер сердца [166, 167]. Кроме того, с возрастом в межклеточном матриксе сердца увеличивается число поперечных сшивок между коллагеновыми фибриллами [168], что также ведет к увеличению жесткости ткани и потере ее эластичности [169]. Поперечные сшивки коллагеновых волокон могут также образовываться неферментативным путем за счет гликирования в ходе реакции Майяра и присоединения уже образовавшихся конечных продуктов гликирования (advanced glycation end-products, AGE) — повышение уровня последних в плазме крови коррелирует с развитием диастолической дисфункции у пожилых людей [170, 171]. Усиленное отложение коллагена при участии сенильных фибробластов может в конечном итоге приводить к развитию фиброза сердца [172], и, особенно в случае заместительного фиброза, когда коллагеновые волокна образуются для замещения погибших кардиомиоцитов, это

может приводить к разобщению электрической целостности миокарда, что создает субстрат для развития аритмий [173]. Помимо профибротических изменений миокарда, с возрастом, даже в отсутствие артериальной гипертензии (и, соответственно, увеличения постнагрузки на левый желудочек), происходит утолщение стенки левого желудочка сердца, что дополнительно увеличивает ее жесткость [174] и в крайних случаях может вести к гипертрофии и развитию сердечной недостаточности [175]. Помимо гипертрофических изменений в левом желудочке, старение также ведет к увеличению размеров левого предсердия, создавая тем самым субстрат для развития фибрилляции предсердий [176]. Аналогичные изменения, хотя и не столь выраженные, происходят в правой половине сердца [177].

Старение изменяет электрическую активность кардиомиоцитов — хотя конкретные молекулярные механизмы, приводящие к этим изменениям, не вполне ясны. Несмотря на некоторые межвидовые различия, большинство исследований показали, что старение не влияет на уровень потенциала покоя в кардиомиоцитах млекопитающих и на амплитуду потенциалов действия, однако вызывает увеличение их длительности — как в предсердном рабочем миокарде, так и в желудочковом [178–181]. Помимо этого, при старении возрастает вариабельность длительности потенциалов действия в рабочем миокарде — по крайней мере, в предсердиях, создавая условия для возникновения фибрилляции [182]. При этом некоторые исследования продемонстрировали снижение скорости проведения возбуждения по миокарду [183, 184], тогда как в других было показано ее увеличение [185]. В основе описываемого ремоделирования электрической активности миокарда неизбежно лежат изменения в функционировании тех или иных ионных токов. Для быстрого натриевого тока I_{Na} , обеспечивающего деполяризацию миокарда, при старении показано либо снижение амплитуды [186–188], либо отсутствие каких-либо изменений [189, 190] — в зависимости от вида модельного животного и региона сердца. С другой стороны, для стареющего миокарда характерно усиление позднего натриевого тока I_{NaL} , замедляющего реполяризацию миокарда и создающего условия для возникновения постдеполяризаций [190]. Для кальциевого тока L-типа, формирующего фазу плато сердечного потенциала действия и определяющего силу сокращения кардиомиоцита, при старении желудочкового миокарда продемонстрировано снижение пиковой амплитуды тока — обусловленное, по всей видимости, снижением уровня экспрессии порообразующей субъединицы канала $Ca_v1.2$. Это приводит к снижению амплитуды кальциевых транзиентов и снижению сократимости сердца в целом, что также может вносить вклад в развитие сердечной недостаточности в преклонном возрасте [191, 192]. Помимо этого, при старении также происходит снижение уровня экспрессии Ca^{2+} -АТФазы SERCA, обеспечивающей закачку ионов Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум и расслабление кардиомиоцита [193, 194], а также снижение ее активности из-за окисления активными формами кислорода [195]. В совокупности это приводит к замедлению расслабления сердца при старении. С другой стороны, некоторые исследования свидетельствуют о повышении уровня экспрессии натрий-кальциевого обменника (NCX) в миокарде при старении, что, с одной стороны, может компенсировать ухудшение функции SERCA, а с другой стороны, создать риск возникновения постдеполяризаций, поскольку откачка ионов Ca^{2+} в обмен на Na^+ обменником создает входящий, деполяризующий ток [196]. На сегодняшний день мало известно о влиянии старения на функционирование калиевых токов в миокарде. Показано, что старение сопряжено с уменьшением амплитуды транзитного тока I_{to} , обеспечивающего раннюю реполяризацию в рабочем миокарде

млекопитающих, что также может вносить вклад в удлинение потенциалов действия при старении [197]. Кроме того, показано, что старение приводит к снижению амплитуды АТФ-зависимого калиевого тока I_{KATP} , что снижает способность кардиомиоцитов гиперполяризоваться в условиях энергетического дефицита и соответственно переживать эпизоды ишемии [198, 199]. Помимо доминантных ионных каналов, старение влияет на экспрессию и функционирование компонентов электрических синапсов в миокарде – коннексонов. Старение связано со снижением уровня экспрессии коннексина 43 – причем как в рабочем миокарде, так и в клетках проводящей системы сердца [200–202], что, по всей видимости, влечет за собой снижение скорости проведения возбуждения.

Электрическая активность пейсмекерного миокарда также меняется: старение сопряжено со снижением максимальной частоты сердечных сокращений [180, 203]. На клеточном и молекулярном уровнях это связано со снижением частоты генерации потенциалов действия пейсмекерными клетками синоатриального узла, что, в свою очередь, обусловлено снижением амплитуды кальциевых токов L- и T-типа, а также активируемого гиперполяризацией тока I_f при старении [203]. Снижение частоты генерации возбуждения водителем ритма сердца может быть также связано с гибелью части его клеток и замещения их коллагеновыми волокнами [187]. Адренергическая реактивность сердца в целом и, в частности, пейсмекерного миокарда также падает: старение приводит к уменьшению эффекта как симпатической стимуляции, так и блокады парасимпатических влияний на частоту сердечных сокращений [204]. В основе этого может лежать как снижение экспрессии β -адренергических рецепторов в миокарде [205, 206], так и их десенситизация и интернализация [207]. В совокупности это значительно ограничивает функциональный резерв сердца и сердечно-сосудистой системы в целом.

СТРАТЕГИИ БОРЬБЫ С КЛЕТОЧНЫМ СТАРЕНИЕМ

В норме живые клетки способны противостоять повреждениям, вызывающим клеточное старение, и большинство этих процессов эволюционно древние. Наиболее древним способом борьбы с повреждениями является простое митотическое деление – при этом поврежденные макромолекулы и органеллы, если их невозможно устранить, распределяются – симметрично или асимметрично – между двумя дочерними клетками и «разбавляются» здоровыми компонентами клетки. Данный способ борьбы со старением на клеточном уровне характерен для бактерий и дрожжей, а также для активно пролиферирующих клеток многоклеточных организмов [208, 209]. Для достаточно просто устроенных многоклеточных животных без долгоживущих постмитотических клеток, например гидроидных полипов, этот путь борьбы с клеточным старением является одним из основных и обеспечивает им практически полное бессмертие [18]. Однако для большинства многоклеточных организмов деление клеток ограничено многочисленными точками регуляции клеточного цикла и апоптозом, а во взрослом состоянии для них характерно наличие неделящихся постмитотических клеток – это нейроны, кардиомиоциты, мышечные клетки, некоторые клетки иммунной системы. Такие клетки при накоплении повреждений – как правило, с возрастом при старении всего организма – меняют свой фенотип на старческий, сенильный [210]. Для успешной борьбы со старением и для улучшения качества жизни в пожилом возрасте необходимо понимание, как этот процесс можно регулировать и минимизировать его последствия.

В организме животных существуют эволюционно консервативные сигнальные пути, участвующие в регуляции процессов роста и пролиферации клеток, а также старения. Наиболее древним из них считается путь инсулина/инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) (рис. 3), обнаруженный у дрожжей, нематод, насекомых и млекопитающих [211]. Роль данного каскада в регуляции клеточного старения была обнаружена в фундаментальном исследовании на нематодах *C. elegans*, в котором было показано, что мутация в гене белка *daf-2* (гомолог рецептора инсулина/ИФР-1 млекопитающих) приводит к переходу в стадию «спящей» (*dauer*) личинки и увеличению продолжительности жизни в 2 раза [212]. В природе формирование такой личинки позволяет нематодам пережить временный недостаток питательных веществ за счет снижения интенсивности метаболизма, увеличенной стрессоустойчивости и отказа от размножения – то есть активация

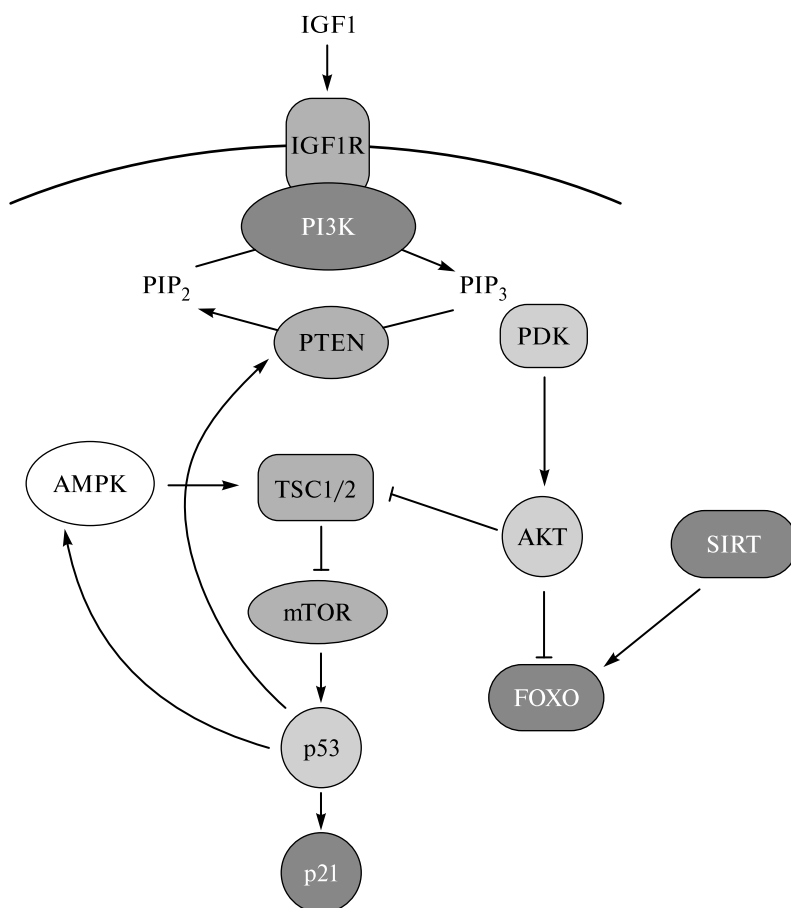


Рис. 3. Схема, отражающая взаимоотношения основных сигнальных каскадов, регулирующих процессы клеточного старения (по [66, 214])

Fig. 3. Schematic representation of the interactions among major signaling cascades regulating cellular senescence processes (adapted from [66, 214])

пути инсулина/ИФР-1 способствует клеточному росту, пролиферации и размножению в ущерб продолжительности жизни [213]. Итогом активации сигнального каскада инсулина/ИФР-1 является фосфорилирование транскрипционных факторов семейства FOXO (Forkhead box O), их экстрюзия из ядра и подавление FOXO-зависимой экспрессии генов, и напротив, при его подавлении FOXO запускают экспрессию ряда генов, участвующих в аутофагии, элиминации активных форм кислорода и репарации ДНК. Транскрипционные факторы FOXO являются центральными дирижерами в регуляции роста и старения клеток, на них сходятся несколько сигнальных путей, интегрирующих информацию о доступности питательных веществ и энергетическом статусе клетки: АМФ-зависимая киназа, активируемая увеличением соотношения АМФ/АТФ, сиртуины, активируемые повышением уровня НАД⁺ в клетке, а также TOR (target of rapamycin), являющийся универсальным сенсором ростовых факторов и питательных веществ [214, 215]. Соответственно, усиление активности FOXO за счет подавления пути инсулина/ИФР-1, сигнала mTOR и активации сиртуинов может способствовать замедлению процессов клеточного старения и увеличению продолжительности жизни. На сегодняшний день уже показано, что подавление активности TOR рапамицином увеличивает продолжительность жизни и улучшает ее качество в преклонные годы – как у одноклеточных организмов, так и у млекопитающих [216, 217]. Еще одним способом дерепрессии FOXO является снижение активации пути инсулина/ИФР-1 за счет ограничения потребления калорий. В работах на самых различных модельных организмах, от дрожжей до млекопитающих, вплоть до приматов, было показано, что ограничение калорийности рациона даже на 15–20% приводит к увеличению продолжительности и качества жизни [218–222]. В исследованиях на людях удалось показать, что ограничение калорийности рациона восстанавливает вызванное старением ослабление вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [223].

Использование антиоксидантов для элиминации активных форм кислорода и, предположительно, предотвращения окисления и повреждений макромолекул в клетках не оправдало себя как средство против старения: из-за множественной роли активных форм кислорода в клетках не только как повреждающего фактора, но и как сигнальных молекул [224], антиоксиданты практически не влияют на продолжительность жизни, а в некоторых условиях укорачивают ее [225, 226].

Перспективной стратегией борьбы со старением организма является избирательная элиминация сенильных клеток с помощью фармакологических агентов – сенолитиков. Это позволит нивелировать их негативное влияние на окружающие ткани и клетки посредством SASP. Среди множества соединений, предлагаемых в качестве сенолитиков для введения в клиническую практику, можно выделить 3 главных направления действия: 1) селективная индукция апоптоза в сенильных клетках; 2) стимулирование иммунного ответа на сенильные клетки; 3) подавление SASP – такие соединения называют сеноморфиками, к ним относятся, например, метформин [227, 228]. Действие большинства известных на данный момент сенолитиков направлено против антиапоптотических белков семейства BCL-2, а также против сигнального пути фосфоинозитид-3-зависимой киназы PI3K/АКТ. Так работают, например, дазатиниб и кверцетин – сенолитики, проходящие на данный момент клинические испытания [227, 229]. Однако нужно отметить, что в некоторых случаях, когда сенильные клетки структурно важны и заместить их

невозможно, элиминация одряхлевших клеток с помощью сенолитиков оказывает крайне негативный эффект и приводит к развитию фиброза [230].

Еще один потенциальный способ обратить старение клеток вспять — эпигенетическое репрограммирование. Потеря эпигенетической информации, так называемый дрейф метилирования, может предшествовать прочим признакам старения клеток и организма; возраст-специфичное метилирование определенных сайтов легло в основу разработки эпигенетической шкалы старения — и, хотя не вполне ясно, как именно эпигенетические процессы регулируются в ходе старения, метилирование ДНК является хорошим предиктором ассоциированных с возрастом заболеваний [231–233]. При этом профиль метилирования ДНК и модификаций гистонов, в отличие от многих других биомаркеров старения, можно менять и обращать вспять — впервые это было показано в работе Takahashi и Yamanaka, которым удалось вызывать дедифференцировку клеток в культуре и превращение их в плюрипотентные стволовые клетки (iPSC) [234]. Введение так называемого «коктейля Яманаки» из транскрипционных факторов Oct3/4, Sox2, Klf4 и c-Myc с помощью тех или иных генетических конструкций вызывает изменение эпигенетического ландшафта клеток, в частности, возможно изменить профиль метилирования ДНК стареющих клеток и восстановить их функциональность, причем не только в культуре: эпигенетическое репрограммирование позволило восстановить зрение у старых мышей и в мышинной модели глаукомы [235]. Однако перспективы внедрения эпигенетического репрограммирования в клиническую практику пока остаются отдаленными в связи с необходимостью разработки безопасных методов частичного репрограммирования, которые способны омолаживать клетки, не вызывая полную потерю дифференцировки — и, соответственно, функциональности и целостности ткани — и не провоцируя образование опухолей [236]. Немаловажными вызовами остаются контроль процессов дедифференцировки и доставка факторов Яманаки в условиях *in vivo*.

Наконец, относительно новым подходом в поисках возможной терапии для борьбы со старением является использование децеллюляризованного межклеточного матрикса. Стареющий межклеточный матрикс провоцирует старение контактирующих с ним клеток, и напротив, «молодой» межклеточный матрикс, синтетический или аутологичный, полученный от ткани того же типа, может устранять некоторые признаки старения клеток в культуре [237, 238]. Децеллюляризованный межклеточный матрикс сохраняет трехмерную структуру и молекулярный состав (белки, гликозаминогликаны, протеоглики), характерный для той или иной ткани, но не содержит клеток; это позволяет воспроизвести естественное микроокружение клеток в ткани и создать идеальные условия для их адгезии, пролиферации, миграции и дифференцировки [239]. В настоящее время материалы на основе децеллюляризованного межклеточного матрикса используют в лабораторной практике для тканевой инженерии, в области регенеративной медицины и пластической хирургии [240, 241]; применяют при замене аортального клапана [242], а также есть свидетельства, что применение децеллюляризованного межклеточного матрикса ускоряет заживление области инфаркта у свиней и кроликов [243]. Однако перспективы децеллюляризованного межклеточного матрикса для борьбы со старением сердечно-сосудистой системы и миокарда, в частности, пока находятся на стадии изучения в клеточных культурах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение – как на клеточном, так и на тканевом и организменном уровне – является сложным, многофакторным процессом, который, с одной стороны, включает генетические программы для защиты от появления мутация и опухолей, а с другой стороны, регулируется внешними факторами. Некоторые причинно-следственные связи процессов старения сердечно-сосудистой системы остаются неясными, и роль определенных ферментов или терапевтических соединений в их регуляции остается «черным ящиком». Тем не менее имеющиеся знания уже позволили найти важные точки регуляции процессов клеточного старения, и некоторые плоды этих трудов проходят стадию клинических испытаний. В перспективе это позволит, если не увеличить продолжительность человеческой жизни, то по крайней мере отсрочить развитие возрастных заболеваний. Тем не менее в связи с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний у людей старшего возраста крайне важным остается изучение специфики путей старения именно клеток миокарда и сосудистой стенки – возможно, с учетом конкретных возрастных патологий – для разработки более прицельных средств терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Christensen K., Doblhammer G., Rau R. et al. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009. Vol. 374. Pp. 1196–1208. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61460-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61460-4)
2. Crimmins E.M. Lifespan and healthspan: past, present, and promise. *Gerontologist*. 2015. Vol. 55. No. 6. Pp. 901–911. <https://doi.org/10.1093/geront/gnv130>
3. Li J., Han X., Zhang X. et al. Spatiotemporal evolution of global population ageing from 1960 to 2017. *BMC Public Health*. 2019. Vol. 19. No. 1. 127. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6465-2>
4. Канев А.Ф., Кобякова О.С., Куракова Н.Г., Шибалков И.П. Старение населения и устойчивость национальных систем здравоохранения. Обзор мировых практик. *Национальное здравоохранение*. 2024. Т. 4. № 4. С. 5–13. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2023.4.4.5-13>
5. Sidney S., Go A.S., Jaffe M.G. et al. Association between aging of the US population and heart disease mortality from 2011 to 2017. *JAMA Cardiol*. 2019. Vol. 4. No. 12. 1280. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4187>
6. Qu C., Liao S., Zhang J. et al. Burden of cardiovascular disease among elderly: based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*. 2024. Vol. 10. No. 2. Pp. 143–153. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad033>
7. Wang Z., Du A., Liu H. et al. Systematic analysis of the global, regional and national burden of cardiovascular diseases from 1990 to 2017. *J. Epidemiol. Glob. Health*. 2022. Vol. 12. Pp. 92–103. <https://doi.org/10.1007/s44197-021-00024-2>
8. Shinde A., Deore G., Navsariwala K.P. et al. We are all aging, and here's why. *Aging Med*. 2022. Vol. 5. No. 4. Pp. 211–231. <https://doi.org/10.1002/agm2.12223>
9. Ciumărnean L., Milaciu M.V., Negrean V. et al. Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. Vol. 19. No. 1. 207. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010207>

10. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019. Vol. 139. No. 10. Pp. e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
11. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 76. No. 25. Pp. 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
12. Heidenreich P.A., Trogdon J.G., Khavjou O.A. et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011. Vol. 123. No. 8. Pp. 933–944. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820a55f5>
13. Bays H.E., Taub P.R., Epstein E. et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am. J. Prev. Cardiol.* 2021. Vol. 5. 100149. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100149>
14. Dhingra R., Vasan R.S. Age as a risk factor. *Med. Clin. North Am.* 2012. Vol. 96. No. 1. Pp. 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.11.003>
15. Makino K., Lee S., Bae S. et al. Absolute cardiovascular disease risk assessed in old age predicts disability and mortality: a retrospective cohort study of community-dwelling older adults. *J. Am. Heart Assoc.* 2021. Vol. 10. No. 14. e022004. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022004>
16. Zhi X., Joas E., Waern M. et al. Prevalence of cardiovascular disorders and risk factors in two 75-year-old birth cohorts examined in 1976–1977 and 2005–2006. *Aging Clin. Exp. Res.* 2013. Vol. 25. No. 4. Pp. 377–383. <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0058-1>
17. Niccoli T., Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr. Biol.* 2012. Vol. 22. No. 17. Pp. R741–R752. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.024>
18. Хохлов А.Н. Почему у пресноводной гидры не бывает болезни Альцгеймера. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2023. Т. 78. № 3. С. 213–220.
19. Le Couteur D.G., Thillainadesan J. What is an aging-related disease? An epidemiological perspective. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2022. Vol. 77. No. 11. Pp. 2168–2174. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac039>
20. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017. Vol. 135. No. 10. Pp. e146–e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
21. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001. Vol. 56. No. 3. Pp. M146–M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
22. Rockwood K., Fox R.A., Stolee P. et al. Frailty in elderly people: an evolving concept. *Can. Med. Assoc. J.* 1994. Vol. 150. No. 4. Pp. 489–495.
23. Rockwood K., Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2007. Vol. 62. No. 7. Pp. 722–727. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.722>

24. Afilalo J., Karunanathan S., Eisenberg M.J. et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 103. No. 12. Pp. 1616–1621. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.375>
25. Fugate Woods N., LaCroix A.Z., Gray S.L. et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53. No. 8. Pp. 1321–1330. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x>
26. Afilalo J., Alexander K.P., Mack M.J. et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63. No. 8. Pp. 747–762. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.070>
27. Newman A.B., Gottdiener J.S., McBurnie M.A. et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001. Vol. 56. No. 3. Pp. M158–M166. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M158>
28. Khurshid S., Ashburner J.M., Ellinor P.T. et al. Prevalence and incidence of atrial fibrillation among older primary care patients. *JAMA Netw. Open.* 2023. Vol. 6. No. 4. e2255838. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.55838>
29. Heeringa J., Van Der Kuip D.A.M., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. No. 8. Pp. 949–953. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
30. Piccini J.P., Hammill B.G., Sinner M.F. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries: 1993–2007. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2012. Vol. 5. No. 1. Pp. 85–93. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688>
31. Hofman A., Breteler M.M.B., Van Duijn C.M. et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. *Eur. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 22. No. 11. Pp. 819–829. <https://doi.org/10.1007/s10654-007-9199-x>
32. Ralph B.D'Agostino S., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation.* 2008. Vol. 117. No. 6. Pp. 743–753. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>
33. Li X., Zhao C., Liu M. et al. Sociodemographic index–age differences in the global prevalence of cardiovascular diseases, 1990–2019: a population-based study. *Arch. Public Health.* 2025. Vol. 83. 2. <https://doi.org/10.1186/s13690-024-01454-7>
34. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P. et al. Mortality from ischemic heart disease: analysis of data from the World Health Organization and coronary artery disease risk factors from NCD Risk Factor Collaboration. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2019. Vol. 12. No. 3. e005375. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>
35. Wolf S., Schievano E., Amidei C.B. et al. Mortality trend of ischemic heart disease (2008–2022): a retrospective analysis of epidemiological data. *Int. J. Cardiol.* 2024. Vol. 406. 132042. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132042>
36. Fu X., Wang J., Jiang S. et al. Mortality trend analysis of ischemic heart disease in China between 2010 and 2019: a joinpoint analysis. *BMC Public Health.* 2023. Vol. 23. 644. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15549-3>

37. Yalim Z., Dogan N., Alan Yalim S. Mortality trends from ischemic heart disease in Turkey: 2009–2019. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2022. Vol. 50. No. 5. Pp. 348–355. <https://doi.org/10.5543/tkda.2022.21297>
38. Amasyali B., Kilic A., Kilit C. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: which one dominates? *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 175. No. 2. Pp. 379–380. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.05.043>
39. Kumar P., Kusumoto F.M., Goldschlager N. Bradyarrhythmias in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 2012. Vol. 28. No. 4. Pp. 703–715. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.08.004>
40. Greenspon A.J., Patel J.D., Lau E. et al. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60. No. 16. Pp. 1540–1545. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.017>
41. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014. Vol. 129. No. 3. Pp. e28–e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
42. Ho K.K.L., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 22. No. 4. Pp. A6–A13. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90455-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90455-A)
43. Ruan Y., Guo Y., Zheng Y. et al. Cardiovascular disease (CVD) and associated risk factors among older adults in six low- and middle-income countries: results from SAGE Wave 1. *BMC Public Health.* 2018. Vol. 18. 778. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5653-9>
44. Косолапов В.П., Ярмонова М.В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения. *Уральский медицинский журнал.* 2021. Т. 20. № 1. С. 58–64. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64>
45. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России (аналитический обзор официальных данных Роскомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). *Российский кардиологический журнал.* 2005. № 1. С. 5–15.
46. Kinzina E.D., Podolskiy D.I., Dmitriev S.E. et al. Patterns of aging biomarkers, mortality, and damaging mutations illuminate the beginning of aging and causes of early-life mortality. *Cell Rep.* 2019. Vol. 29. No. 13. Pp. 4276–4284.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.091>
47. Barbi E., Lagona F., Marsili M. et al. The plateau of human mortality: demography of longevity pioneers. *Science.* 2018. Vol. 360. No. 6396. Pp. 1459–1461. <https://doi.org/10.1126/science.aat3119>
48. Ju Y.S., Martincorena I., Gerstung M. et al. Somatic mutations reveal asymmetric cellular dynamics in the early human embryo. *Nature.* 2017. Vol. 543. No. 7647. Pp. 714–718. <https://doi.org/10.1038/nature21703>
49. Taffet G.E. Physiology of aging. In: M.R. Wasserman et al. (eds.) *Geriatric Medicine.* Cham: Springer, 2023. Pp. 1–15. https://doi.org/10.1007/978-3-030-01782-8_103-1

50. Keshavarz M., Xie K., Bano D. et al. Aging – what it is and how to measure it. *Mech. Ageing Dev.* 2023. Vol. 213. 111837. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111837>
51. Хохлов А.Н., Клебанов А.А., Моргунова Г.В. Есть ли у старения цель? *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* 2017. Т. 72. № 4. С. 258–261.
52. Weismann A. *Die Continuität des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung: ein Vortrag.* 2. Aufl. Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1892.
53. Kirkwood T.B.L., Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. *Curr. Biol.* 2011. Vol. 21. No. 15. Pp. R701–R707. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.07.020>
54. Maynard Smith J. Group selection. *Q. Rev. Biol.* 1976. Vol. 51. No. 3. Pp. 277–283.
55. Goldsmith T.C. On the programmed/non-programmed aging controversy. *Biochemistry (Moscow).* 2012. Vol. 77. No. 7. Pp. 729–732. <https://doi.org/10.1134/S000629791207005X>
56. Kirkwood T.B.L., Cremer T. Cytogerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress. *Hum. Genet.* 1982. Vol. 60. Pp. 101–121. <https://doi.org/10.1007/BF00569695>
57. Khokhlov A. Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors. *Curr. Aging Sci.* 2013. Vol. 6. No. 1. Pp. 14–20. <https://doi.org/10.2174/18746098112059990009>
58. Medawar P. *An Unsolved Problem of Biology.* London: H.K. Lewis & Co., 1952.
59. De Magalhães Pedro J. An overview of contemporary theories of ageing. *Nat. Cell Biol.* 2025. Vol. 27. Pp. 1074–1082. <https://doi.org/10.1038/s41556-025-01698-7>
60. Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A. et al. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell.* 2019. Vol. 179. No. 4. Pp. 813–827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
61. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu. Rev. Physiol.* 2013. Vol. 75. Pp. 685–705. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>
62. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 1965. Vol. 37. Pp. 614–636. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(65\)90211-9](https://doi.org/10.1016/0014-4827(65)90211-9)
63. Hu L., Li H., Zi M. et al. Why senescent cells are resistant to apoptosis: an insight for senolytic development. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. Vol. 10. 822816. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.822816>
64. Mao Z., Ke Z., Gorbunova V. et al. Replicatively senescent cells are arrested in G1 and G2 phases. *Aging.* 2012. Vol. 4. No. 6. Pp. 431–435. <https://doi.org/10.18632/aging.100467>
65. Yosef R., Pilpel N., Tokarsky-Amiel R. et al. Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL. *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. 11190. <https://doi.org/10.1038/ncomms11190>
66. Jung S.H., Hwang H.J., Kang D. et al. mTOR kinase leads to PTEN-loss-induced cellular senescence by phosphorylating p53. *Oncogene.* 2019. Vol. 38. No. 10. Pp. 1639–1650. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0521-8>

67. Evangelou K., Gorgoulis V.G. Sudan Black B, the specific histochemical stain for lipofuscin: a novel method to detect senescent cells. In: M.A. Nikiforov (ed.) *Oncogene-Induced Senescence*. New York: Springer, 2017. Pp. 111–119.
68. Narita M., Núñez S., Heard E. et al. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell*. 2003. Vol. 113. No. 6. Pp. 703–716. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00401-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00401-x)
69. Martini H., Passos J.F. Cellular senescence: all roads lead to mitochondria. *FEBS J*. 2022. Vol. 290. No. 6. Pp. 1186–1202. <https://doi.org/10.1111/febs.16361>
70. Rodier F., Muñoz D.P., Teachenor R. et al. DNA-SCARS: distinct nuclear structures that sustain damage-induced senescence growth arrest and inflammatory cytokine secretion. *J. Cell Sci*. 2011. Vol. 124. No. 1. Pp. 68–81. <https://doi.org/10.1242/jcs.071340>
71. Dimri G.P., Lee X., Basile G. et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995. Vol. 92. No. 20. Pp. 9363–9367. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.20.9363>
72. Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M.R. et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J. Clin. Invest*. 2004. Vol. 114. No. 9. Pp. 1299–1307. <https://doi.org/10.1172/JCI22475>
73. Brown J.P., Wei W., Sedivy J.M. Bypass of senescence after disruption of the p21CIP1/WAF1 gene in normal diploid human fibroblasts. *Science*. 1997. Vol. 277. No. 5327. Pp. 831–834. <https://doi.org/10.1126/science.277.5327.831>
74. Tuttle C.S.L., Waaijjer M.E.C., Slee-Valentijn M.S. et al. Cellular senescence and chronological age in various human tissues: a systematic review and meta-analysis. *Aging Cell*. 2020. Vol. 19. No. 1. e13083. <https://doi.org/10.1111/acel.13083>
75. Song S., Lam E.W.F., Tchkonja T. et al. Senescent cells: emerging targets for human aging and age-related diseases. *Trends Biochem. Sci*. 2020. Vol. 45. No. 7. Pp. 578–592. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.03.008>
76. Allsopp R.C., Chang E., Kashefi-Azham M. et al. Telomere shortening is associated with cell division in vitro and in vivo. *Exp. Cell Res*. 1995. Vol. 220. No. 1. Pp. 194–200. <https://doi.org/10.1006/excr.1995.1306>
77. Kim N.W., Piatyszek M.A., Prowse K.R. et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*. 1994. Vol. 266. No. 5193. Pp. 2011–2015. <https://doi.org/10.1126/science.7605428>
78. Smoom R., Lichtental D., Kaestner K.H. et al. The house mouse maintains constant telomere length throughout life. *Nucleic Acids Res*. 2025. Vol. 53. No. 10. gkaf830. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf830>
79. Fumagalli M., Rossiello F., Clerici M. et al. Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat. Cell Biol*. 2012. Vol. 14. No. 4. Pp. 355–365. <https://doi.org/10.1038/ncb2466>
80. Epel E.S., Blackburn E.H., Lin J. et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004. Vol. 101. No. 49. Pp. 17312–17315. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407162101>

81. Whittemore K., Vera E., Martínez-Navado E. et al. Telomere shortening rate predicts species life span. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019. Vol. 116. No. 31. Pp. 15122–15127. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902452116>
82. Nakamura A.J., Chiang Y.J., Hathcock K.S. et al. Both telomeric and non-telomeric DNA damage are determinants of mammalian cellular senescence. *Epigenetics Chromatin*. 2008. Vol. 1. 6. <https://doi.org/10.1186/1756-8935-1-6>
83. Di Leonardo A., Linke S.P., Clarkin K. et al. DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. *Genes Dev.* 1994. Vol. 8. No. 21. Pp. 2540–2551. <https://doi.org/10.1101/gad.8.21.2540>
84. Cannan W.J., Pederson D.S. Mechanisms and consequences of double-strand DNA break formation in chromatin. *J. Cell Physiol.* 2016. Vol. 231. No. 1. Pp. 3–14. <https://doi.org/10.1002/jcp.25048>
85. Taylor A.M.R., Rothblum-Oviatt C., Ellis N.A. et al. Chromosome instability syndromes. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019. Vol. 5. 64. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0113-0>
86. Giglia-Mari G., Zotter A., Vermeulen W. DNA Damage response. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011. Vol. 3. No. 1. a000745. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000745>
87. Takahashi A., Ohtani N., Yamakoshi K. et al. Mitogenic signalling and the p16INK4a–Rb pathway cooperate to enforce irreversible cellular senescence. *Nat. Cell Biol.* 2006. Vol. 8. No. 11. Pp. 1291–1297. <https://doi.org/10.1038/ncb1491>
88. Trost T.M., Lausch E.U., Fees S.A. et al. Premature senescence is a primary fail-safe mechanism of ERBB2-driven tumorigenesis in breast carcinoma cells. *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. No. 3. Pp. 840–849.
89. Mallette F.A., Ferbeyre G. The DNA damage signaling pathway connects oncogenic stress to cellular senescence. *Cell Cycle*. 2007. Vol. 6. No. 15. Pp. 1831–1836. <https://doi.org/10.4161/cc.6.15.4516>
90. Qian J., Zhou X., Tanaka K. et al. Alteration in the chromatin landscape during the DNA damage response: continuous rotation of the gear driving cellular senescence and aging. *DNA Repair*. 2023. Vol. 131. 103572. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2023.103572>
91. Munro J., Barr N.I., Ireland H. et al. Histone deacetylase inhibitors induce a senescence-like state in human cells by a p16-dependent mechanism that is independent of a mitotic clock. *Exp. Cell Res.* 2004. Vol. 295. No. 2. Pp. 525–538. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.01.017>
92. Shi T., Dansen T.B. Reactive oxygen species induced p53 activation: DNA damage, redox signaling, or both? *Antioxid. Redox Signal.* 2020. Vol. 33. No. 12. Pp. 839–859. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8074>
93. Kuilman T., Michaloglou C., Mooi W.J. et al. The essence of senescence. *Genes Dev.* 2010. Vol. 24. No. 22. Pp. 2463–2479. <https://doi.org/10.1101/gad.1971610>

94. Carnero A. Markers of cellular senescence. In: L. Galluzzi, I. Vitale, O. Kepp, G. Kroemer (eds.) *Cell Senescence: Methods and Protocols*. Totowa: Humana Press, 2013. Pp. 63–81.
95. Stein G.H., Drullinger L.F., Soulard A. et al. Differential roles for cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p16 in the mechanisms of senescence and differentiation in human fibroblasts. *Mol. Cell. Biol.* 1999. Vol. 19. No. 3. Pp. 2109–2117. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.3.2109>
96. Coppé J.P., Patil C.K., Rodier F. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol.* 2008. Vol. 6. No. 12. e301. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301>
97. Coppé J.P., Rodier F., Patil C.K. et al. Tumor suppressor and aging biomarker p16(INK4a) induces cellular senescence without the associated inflammatory secretory phenotype. *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. No. 42. Pp. 36396–36403. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.257071>
98. Campisi J., Andersen J.K., Kapahi P. et al. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Semin. Cancer Biol.* 2011. Vol. 21. No. 6. Pp. 354–359. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.09.001>
99. Kuilman T., Michaloglou C., Vredeveld L.C.W. et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell.* 2008. Vol. 133. No. 6. Pp. 1019–1031. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.039>
100. Tominaga K. The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology. *Pathobiol. Aging Age-Relat. Dis.* 2015. Vol. 5. 27743. <https://doi.org/10.3402/pba.v5.27743>
101. Tominaga K., Suzuki H.I. TGF- β signaling in cellular senescence and aging-related pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. No. 20. 5002. <https://doi.org/10.3390/ijms20205002>
102. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 908. Pp. 244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
103. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018. Vol. 15. No. 8. Pp. 505–522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>
104. Rim C., You M.J., Nahm M. et al. Emerging role of senescent microglia in brain aging-related neurodegenerative diseases. *Transl. Neurodegener.* 2024. Vol. 13. 10. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00402-3>
105. Liu R.M. Aging, cellular senescence, and Alzheimer’s disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. No. 4. 1989. <https://doi.org/10.3390/ijms23041989>
106. Prieto L.I., Sturmlechner I., Graves S.I. et al. Senescent alveolar macrophages promote early-stage lung tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2023. Vol. 41. No. 7. Pp. 1261–1275. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.05.006>

107. Zheng Y., Liu Q., Goronzy J.J. et al. Immune aging – a mechanism in autoimmune disease. *Semin. Immunol.* 2023. Vol. 69. 101814.
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101814>
108. Gagliano N., Arosio B., Grizzi F. et al. Reduced collagenolytic activity of matrix metalloproteinases and development of liver fibrosis in the aging rat. *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. No. 4. Pp. 413–425. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00398-0](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00398-0)
109. Schafer M.J., Zhang X., Kumar A. et al. The senescence-associated secretome as an indicator of age and medical risk. *JCI Insight.* 2020. Vol. 5. No. 1. e133668.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.133668>
110. Mavrogonatou E., Pratsinis H., Papadopoulou A. et al. Extracellular matrix alterations in senescent cells and their significance in tissue homeostasis. *Matrix Biol.* 2019. Vol. 75–76. Pp. 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.10.004>
111. Pratsinis H., Armatas A., Dimozi A. et al. Paracrine anti-fibrotic effects of neonatal cells and living cell constructs on young and senescent human dermal fibroblasts. *Wound Repair Regen.* 2013. Vol. 21. No. 6. Pp. 842–851.
<https://doi.org/10.1111/wrr.12110>
112. Kamino H., Hiratsuka M., Toda T. et al. Searching for genes involved in arteriosclerosis: proteomic analysis of cultured human umbilical vein endothelial cells undergoing replicative senescence. *Cell Struct. Funct.* 2003. Vol. 28. No. 6. Pp. 495–503.
<https://doi.org/10.1247/csf.28.495>
113. Funk W.D., Wang C.K., Shelton D.N. et al. Telomerase expression restores dermal integrity to in vitro-aged fibroblasts in a reconstituted skin model. *Exp. Cell Res.* 2000. Vol. 258. No. 2. Pp. 270–278. <https://doi.org/10.1006/excr.2000.4945>
114. Favetta L.A., Madan P., Mastro Monaco G.F. et al. The oxidative stress adaptor p66Shc is required for permanent embryo arrest in vitro. *BMC Dev. Biol.* 2007. Vol. 7. 132. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-7-132>
115. Kim S.H., Rowe J., Fujii H. et al. Upregulation of chicken p15INK4b at senescence and in the developing brain. *J. Cell Sci.* 2006. Vol. 119. No. 12. Pp. 2435–2443.
<https://doi.org/10.1242/jcs.02989>
116. Campisi J., Warner H.R. Aging in mitotic and post-mitotic cells. *Adv. Cell Aging Gerontol.* 2001. Vol. 4. Pp. 1–16. [https://doi.org/10.1016/S1566-3124\(01\)04024-X](https://doi.org/10.1016/S1566-3124(01)04024-X)
117. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009. Vol. 324. No. 5923. Pp. 98–102.
<https://doi.org/10.1126/science.1164680>
118. Papp Z., Czuriga D., Balogh L. et al. How cardiomyocytes make the heart old. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012. Vol. 13. No. 13. Pp. 2515–2521.
<https://doi.org/10.2174/138920112804583104>
119. Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J. et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension.* 1995. Vol. 25. No. 3. Pp. 305–313.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.3.305>

120. Mueller N.T., Noya-Alarcon O., Contreras M. et al. Association of age with blood pressure across the lifespan in isolated Yanomami and Yekwana villages. *JAMA Cardiol.* 2018. Vol. 3. No. 12. 1247. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3676>
121. Dominic A., Banerjee P., Hamilton D.J. et al. Time-dependent replicative senescence vs. disturbed flow-induced premature aging in atherosclerosis. *Redox Biol.* 2020. Vol. 37. 101614. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101614>
122. Warboys C.M., de Luca A., Amini N. et al. Disturbed flow promotes endothelial senescence via a p53-dependent pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34. No. 5. Pp. 985–995. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303415>
123. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M. et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation.* 1993. Vol. 87. No. 5. Pp. 1468–1474. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.5.1468>
124. Kanno Y., Into T., Lowenstein C.J. et al. Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF- β signalling. *Cardiovasc. Res.* 2008. Vol. 77. No. 1. Pp. 221–230. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvm049>
125. Chiasson V.L., Jones K.A., Kopriva S.E. et al. Endothelial cell transforming growth factor- β receptor activation causes tacrolimus-induced renal arteriolar hyalinosis. *Kidney Int.* 2012. Vol. 82. No. 8. Pp. 857–866. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.104>
126. Smith J.D., Bryant S.R., Couper L.L. et al. Soluble transforming growth factor- β type II receptor inhibits negative remodeling, fibroblast transdifferentiation, and intimal lesion formation but not endothelial growth. *Circ. Res.* 1999. Vol. 84. No. 10. Pp. 1212–1222. <https://doi.org/10.1161/01.res.84.10.1212>
127. Goel S.A., Guo L.W., Shi X.D. et al. Preferential secretion of collagen type 3 versus type 1 from adventitial fibroblasts stimulated by TGF- β /Smad3-treated medial smooth muscle cells. *Cell Signal.* 2013. Vol. 25. No. 5. Pp. 955–960. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.12.021>
128. Sarzani R., Arnaldi G., Takasaki I. et al. Effects of hypertension and aging on platelet-derived growth factor and platelet-derived growth factor receptor expression in rat aorta and heart. *Hypertension.* 1991. Vol. 18. No. 5. Pp. III93–III99. https://doi.org/10.1161/01.hyp.18.5_suppl.iii93
129. Hernandez-Navarro I., Botana L., Diez-Mata J. et al. Replicative endothelial cell senescence may lead to endothelial dysfunction by increasing the BH2/BH4 ratio induced by oxidative stress, reducing BH4 availability, and decreasing the expression of eNOS. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25. No. 18. 9890. <https://doi.org/10.3390/ijms25189890>
130. Ya J., Bayraktutan U. Senolytics and senomorphics targeting p38MAPK/NF- κ B pathway protect endothelial cells from oxidative stress-mediated premature senescence. *Cells.* 2024. Vol. 13. No. 15. 1292. <https://doi.org/10.3390/cells13151292>
131. Tan P., Guo Y.H., Zhan J.K. et al. LncRNA-ANRIL inhibits cell senescence of vascular smooth muscle cells by regulating miR-181a/Sirt1. *Biochem. Cell Biol.* 2019. Vol. 97. No. 5. Pp. 571–580. <https://doi.org/10.1139/bcb-2018-0126>

132. Wang J., Uryga A.K., Reinhold J. et al. Vascular smooth muscle cell senescence promotes atherosclerosis and features of plaque vulnerability. *Circulation*. 2015. Vol. 132. No. 20. Pp. 1909–1919. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016457>
133. Bloom S.I., Tucker J.R., Lim J. et al. Aging results in DNA damage and telomere dysfunction that is greater in endothelial versus vascular smooth muscle cells and is exacerbated in atheroprone regions. *GeroScience*. 2022. Vol. 44. Pp. 2741–2755. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00681-6>
134. Yan W., Cao Y., Zhen P. et al. Decreased autophagy of vascular smooth muscle cells was involved in hyperhomocysteinemia-induced vascular ageing. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2020. Vol. 48. No. 5. Pp. 524–533. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13442>
135. Zhu W., Kim B.C., Wang M. et al. TGF β 1 reinforces arterial aging in the vascular smooth muscle cell through a long-range regulation of the cytoskeletal stiffness. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. 2668. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20763-w>
136. Karikkineth A.C., AlGhatrif M., Oberdier M.T. et al. Sex differences in longitudinal determinants of carotid intima-media thickening with aging in a community-dwelling population: the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *J. Am. Heart Assoc.* 2020. Vol. 9. No. 5. e015396. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015396>
137. Luu N., Bajpai A., Li R. et al. Aging-associated decline in vascular smooth muscle cell mechanosensation is mediated by Piezo1 channel. *Aging Cell*. 2024. Vol. 23. No. 2. e14036. <https://doi.org/10.1111/accel.14036>
138. Gardner S.E., Humphry M., Bennett M.R. et al. Senescent vascular smooth muscle cells drive inflammation through an interleukin-1 α -dependent senescence-associated secretory phenotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35. No. 9. Pp. 1963–1974. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305896>
139. Bao Z., Li L., Geng Y. et al. Advanced glycation end products induce vascular smooth muscle cell-derived foam cell formation and transdifferentiate to a macrophage-like state. *Mediators Inflamm.* 2020. 6850187. <https://doi.org/10.1155/2020/6850187>
140. Kattoor A.J., Pothineni N.V.K., Palagiri D. et al. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017. Vol. 19. No. 8. 42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
141. Olejarz W., Łacheta D., Kubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. No. 11. 3946. <https://doi.org/10.3390/ijms21113946>
142. Wang M., Kim S.H., Monticone R.E. et al. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis. *Hypertension*. 2015. Vol. 65. No. 4. Pp. 698–703. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03618>
143. Zuccolo E., Badi I., Scavello F. et al. The microRNA-34a-induced senescence-associated secretory phenotype (SASP) favors vascular smooth muscle cells calcification. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. No. 12. 4454. <https://doi.org/10.3390/ijms21124454>
144. Basalyga D.M., Simionescu D.T., Xiong W. et al. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. *Circulation*. 2004. Vol. 110. No. 23. Pp. 3480–3487. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000148367.08413.E9>

145. Wang M., Zhang J., Jiang L.Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension*. 2007. Vol. 50. No. 1. Pp. 219–227. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409>
146. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J*. 2006. Vol. 27. No. 21. Pp. 2588–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
147. Sun J., Zhang Z., Fei Y. et al. Determinants of arterial elastic function in middle-aged and elderly people: a population-based cross-sectional study from a low-income population in China. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023. 10. 1037227. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1037227>
148. Pierce G.L., Coutinho T.A., DuBose L.E. et al. Is it good to have a stiff aorta with aging? Causes and consequences. *Physiology*. 2022. Vol. 37. No. 3. Pp. 154–173. <https://doi.org/10.1152/physiol.00035.2021>
149. Heinzel F.R., Luo Y., Dodoni G. et al. Formation of reactive oxygen species at increased contraction frequency in rat cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res*. 2006. Vol. 71. No. 2. Pp. 374–382. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.05.014>
150. Samani N.J., Van Der Harst P. Biological ageing and cardiovascular disease. *Heart*. 2008. Vol. 94. No. 5. Pp. 537–539. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.136010>
151. Anderson R., Lagnado A., Maggiorani D. et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J*. 2019. Vol. 38. e100492. <https://doi.org/10.15252/embj.2018100492>
152. Colliva A., Braga L., Giacca M. et al. Endothelial cell–cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease. *J. Physiol*. 2020. Vol. 598. No. 14. Pp. 2923–2939. <https://doi.org/10.1113/JP276758>
153. Anversa P., Palackal T., Sonnenblick E.H. et al. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ. Res*. 1990. Vol. 67. No. 4. Pp. 871–885. <https://doi.org/10.1161/01.res.67.4.871>
154. Maejima Y., Adachi S., Ito H. et al. Induction of premature senescence in cardiomyocytes by doxorubicin as a novel mechanism of myocardial damage. *Aging Cell*. 2008. Vol. 7. No. 1. Pp. 125–136. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00358.x>
155. Chimenti C., Kajstura J., Torella D. et al. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ. Res*. 2003. Vol. 93. No. 7. Pp. 604–613. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000093985.76901.AF>
156. Ock S., Lee W.S., Ahn J. et al. Deletion of IGF-1 receptors in cardiomyocytes attenuates cardiac aging in male mice. *Endocrinology*. 2016. Vol. 157. No. 1. Pp. 336–345. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1709>
157. Terman A., Brunk U. Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology. *Cardiovasc. Res*. 2005. Vol. 68. No. 3. Pp. 355–365. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.08.014>
158. Hoshino A., Mita Y., Okawa Y. et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat. Commun*. 2013. Vol. 4. 2308. <https://doi.org/10.1038/ncomms3308>

159. Grivennikova V.G., Kareyeva A.V., Vinogradov A.D. What are the sources of hydrogen peroxide production by heart mitochondria? *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. Vol. 1797. No. 5. Pp. 939–944. <https://doi.org/10.1016/j.bbambio.2010.02.013>
160. Zhang X., Liu C., Liu C. et al. Trimetazidine and l-carnitine prevent heart aging and cardiac metabolic impairment in rats via regulating cardiac metabolic substrates. *Exp. Gerontol.* 2019. Vol. 119. Pp. 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.12.019>
161. Hyyti O.M., Ledee D., Ning X.H. et al. Aging impairs myocardial fatty acid and ketone oxidation and modifies cardiac functional and metabolic responses to insulin in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010. Vol. 299. No. 3. Pp. H868–H875. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00931.2009>
162. Faakye A., Harold K.M., Matsuzaki S. et al. The effect of enhanced glycolysis on cardiac aging. *GeroScience.* 2025. Vol. 47. Pp. 6455–6472. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01656-z>
163. Zeisberg E.M., Tarnavski O., Zeisberg M. et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat. Med.* 2007. Vol. 13. No. 8. Pp. 952–961. <https://doi.org/10.1038/nm1613>
164. Fujii K., Nagai R. Contributions of cardiomyocyte–cardiac fibroblast–immune cell interactions in heart failure development. *Basic Res. Cardiol.* 2013. Vol. 108. No. 4. Pp. 357. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0357-x>
165. Datta R., Bansal T., Rana S. et al. Myocyte-derived Hsp90 modulates collagen up-regulation via biphasic activation of STAT-3 in fibroblasts during cardiac hypertrophy. *Mol. Cell. Biol.* 2017. Vol. 37. No. 8. e00611–16. <https://doi.org/10.1128/MCB.00611-16>
166. Mendes A.B.L., Ferro M., Rodrigues B. et al. Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly. *Medicina.* 2012. Vol. 72. Pp. 216–220.
167. Gazoti-Debessa C.R., Mesiano-Maifrino L.B., Rodrigues-de-Souza R. Age-related changes of the collagen network of the human heart. *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122. No. 9. Pp. 1049–1058. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00238-X)
168. Thomas D.P., McCormick R.J., Zimmerman S.D. et al. Aging- and training-induced alterations in collagen characteristics of rat left ventricle and papillary muscle. *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263. No. 3. Pp. H778–H783. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.263.3.H778>
169. Horn M.A., Trafford A.W. Aging and the cardiac collagen matrix: novel mediators of fibrotic remodelling. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016. Vol. 93. Pp. 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.11.005>
170. Campbell D.J., Somaratne J.B., Jenkins A.J. et al. Diastolic dysfunction of aging is independent of myocardial structure but associated with plasma advanced glycation end-product levels. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. No. 12. e49813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049813>
171. Hartog J.W.L., Voors A.A., Bakker S.J.L. et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur. J. Heart Fail.* 2007. Vol. 9. No. 12. Pp. 1146–1155. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.09.009>

172. Meyer K., Hodwin B., Ramanujam D. et al. Essential Role for Premature Senescence of Myofibroblasts in Myocardial Fibrosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67. No. 17. Pp. 2018–2028. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.047>
173. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017. Vol. 3. No. 5. Pp. 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002>
174. Gerstenblith G., Frederiksen J., Yin F.C. et al. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation.* 1977. Vol. 56. No. 2. Pp. 273–278. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.56.2.273>
175. Oldfield C.J., Duhamel T.A., Dhalla N.S. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020. Vol. 98. No. 2. Pp. 74–84. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0566>
176. Van de Veire N.R., De Backer J., Ascoop A.K. et al. Echocardiographically estimated left ventricular end-diastolic and right ventricular systolic pressure in normotensive healthy individuals. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2006. Vol. 22. No. 5. Pp. 633–641. <https://doi.org/10.1007/s10554-006-9082-y>
177. Haddad F., Hunt S.A., Rosenthal D.N. et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008. Vol. 117. No. 11. Pp. 1436–1448. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576>
178. Cerbai E., Barbieri M., Li Q. et al. Ionic basis of action potential prolongation of hypertrophied cardiac myocytes isolated from hypertensive rats of different ages. *Cardiovasc. Res.* 1994. Vol. 28. No. 8. Pp. 1180–1187. <https://doi.org/10.1093/cvr/28.8.1180>
179. Xu G.J., Gan T.Y., Tang B.P. et al. Age-related changes in cellular electrophysiology and calcium handling for atrial fibrillation. *J. Cell. Mol. Med.* 2013. Vol. 17. No. 9. Pp. 1109–1118. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12084>
180. Stuart S.D.F., Wang L., Woodard W.R. et al. Age-related changes in cardiac electrophysiology and calcium handling in response to sympathetic nerve stimulation. *J. Physiol.* 2018. Vol. 596. No. 17. Pp. 3977–3991. <https://doi.org/10.1113/JP276396>
181. Wongcharoen W., Chen Y., Chen Y. et al. Effects of aging and ouabain on left atrial arrhythmogenicity. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007. Vol. 18. No. 5. Pp. 526–531. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00781.x>
182. Anyukhovskiy E., Sosunov E., Chandra P. et al. Age-associated changes in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 66. No. 2. Pp. 353–363. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.10.033>
183. Stein M., Noorman M., Van Veen T.A.B. et al. Dominant arrhythmia vulnerability of the right ventricle in senescent mice. *Heart Rhythm.* 2008. Vol. 5. No. 3. Pp. 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.10.033>
184. Koura T., Hara M., Takeuchi S. et al. Anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution optical mapping: preferential direction of conduction block changes from longitudinal to transverse with increasing age. *Circulation.* 2002. Vol. 105. No. 17. Pp. 2092–2098. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000015506.36371.0D>

185. Rossi S., Statello R., Pelà G. et al. Age-related increases in cardiac excitability, re-factoriness and impulse conduction favor arrhythmogenesis in male rats. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 2023. Vol. 475. Pp. 731–745.
<https://doi.org/10.1007/s00424-023-02812-0>
186. Isaac E., Cooper S.M., Jones S.A. et al. Do age-associated changes of voltage-gated sodium channel isoforms expressed in the mammalian heart predispose the elderly to atrial fibrillation? *World J. Cardiol.* 2020. Vol. 12. No. 4. Pp. 123–135.
<https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i4.123>
187. Dun W., Boyden P.A. Aged atria: electrical remodeling conducive to atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2009. Vol. 25. No. 1. Pp. 9–18.
<https://doi.org/10.1007/s10840-008-9358-3>
188. Huang X., Du Y., Yang P. et al. Age-dependent alterations of voltage-gated Na⁺ channel isoforms in rat sinoatrial node. *Mech. Ageing Dev.* 2015. Vol. 152. Pp. 80–90.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.10.003>
189. Baba S., Dun W., Hirose M. et al. Sodium current function in adult and aged canine atrial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291. No. 2. Pp. H756–H761.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00063.2006>
190. Signore S., Sorrentino A., Borghetti G. et al. Late Na⁺ current and protracted electrical recovery are critical determinants of the aging myopathy. *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6. 8803. <https://doi.org/10.1038/ncomms9803>
191. Feridooni H.A., Kane A.E., Ayaz O. et al. The impact of age and frailty on ventricular structure and function in C57BL/6J mice. *J. Physiol.* 2017. Vol. 595. No. 11. Pp. 3721–3742. <https://doi.org/10.1113/JP274134>
192. Salameh A., Dhein S., Fleischmann B. et al. The aging heart: changes in the pharmacodynamic electrophysiological response to verapamil in aged rabbit hearts. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010. Vol. 61. No. 2. Pp. 141–151.
193. Cain B.S., Meldrum D.R., Joo K.S. et al. Human SERCA2a levels correlate inversely with age in senescent human myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 32. No. 2. Pp. 458–467. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00233-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00233-2)
194. Lompré A.M., Lambert F., Lakatta E.G. et al. Expression of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and calsequestrin genes in rat heart during ontogenic development and aging. *Circ. Res.* 1991. Vol. 69. No. 5. Pp. 1380–1388.
<https://doi.org/10.1161/01.res.69.5.1380>
195. Qin F., Siwik D.A., Lancel S. et al. Hydrogen peroxide-mediated SERCA cysteine 674 oxidation contributes to impaired cardiac myocyte relaxation in senescent mouse heart. *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2. No. 5. e000184.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000184>
196. Koban M.U., Brugh S.A., Riordon D.R. et al. A distant upstream region of the rat multipartite Na⁺-Ca²⁺ exchanger NCX1 gene promoter is sufficient to confer cardiac-specific expression. *Mech. Dev.* 2001. Vol. 109. No. 2. Pp. 267–279.
[https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(01\)00548-2](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(01)00548-2)
197. Walker K.E., Lakatta E.G., Houser S.R. Age-associated changes in membrane currents in rat ventricular myocytes. *Cardiovasc. Res.* 1993. Vol. 27. No. 11. Pp. 1968–1977. <https://doi.org/10.1093/cvr/27.11.1968>

198. Ranki H.J., Crawford R.M., Budas G.R. et al. Ageing is associated with a decrease in the number of sarcolemmal ATP-sensitive K⁺ channels in a gender-dependent manner. *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. No. 6. Pp. 695–705.
[https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00415-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00415-8)
199. Bao L., Taskin E., Foster M. et al. Alterations in ventricular KATP channel properties during aging. *Aging Cell.* 2013. Vol. 12. No. 2. Pp. 167–176.
<https://doi.org/10.1111/accel.12033>
200. Minnebaeva E.V., Gonotkov M.A., Durkina A.V. et al. Enhancement of sodium current contributes to the maintenance of conduction velocity in the aging myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2025. Vol. 206. Pp. 102–112.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2025.07.013>
201. Saeed Y., Temple I.P., Borbas Z. et al. Structural and functional remodeling of the atrioventricular node with aging in rats: the role of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated and ryanodine 2 channels. *Heart Rhythm.* 2018. Vol. 15. No. 5. Pp. 752–760. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.12.027>
202. Nagibin V., Egan Benova T., Vicenczova C. et al. Ageing-related down-regulation of myocardial connexin-43 and up-regulation of MMP-2 may predict propensity to atrial fibrillation in experimental animals. *Physiol. Res.* 2016. Vol. 65. Suppl. 1. S91–S100. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933389>
203. Larson E.D., St Clair J.R., Sumner W.A. et al. Depressed pacemaker activity of sinoatrial node myocytes contributes to the age-dependent decline in maximum heart rate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. Vol. 110. No. 45. Pp. 18011–18016. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308477110>
204. Stratton J.R., Levy W.C., Caldwell J.H. et al. Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. No. 11. Pp. 2077–2083. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00418-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00418-2)
205. Hardouin S., Mansier P., Bertin B. et al. β -Adrenergic and muscarinic receptor expression are regulated in opposite ways during senescence in rat left ventricle. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997. Vol. 29. No. 1. Pp. 309–319.
<https://doi.org/10.1006/jmcc.1996.0276>
206. Dobson J.G., Fray J., Leonard J.L. et al. Molecular mechanisms of reduced β -adrenergic signaling in the aged heart as revealed by genomic profiling. *Physiol. Genomics.* 2003. Vol. 15. No. 2. Pp. 142–147.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00076.2003>
207. Rengo G., Lympelopoulos A., Zincarelli C. et al. Blockade of β -adrenoceptors restores the GRK2-mediated adrenal α_2 -adrenoceptor–catecholamine production axis in heart failure. *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 166. No. 8. Pp. 2430–2440.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01972.x>
208. Gladyshev V.N. On the cause of aging and control of lifespan: heterogeneity leads to inevitable damage accumulation, causing aging; control of damage composition and rate of accumulation define lifespan. *BioEssays.* 2012. Vol. 34. No. 11. Pp. 925–929.
<https://doi.org/10.1002/bies.201200092>

209. Хохлов А.Н. Какое старение у дрожжей «правильное»? *Вестник Московского университета Серия 16. Биология*. 2016. № 1. С. 14–16. [Khokhlov AN (2016) Which type of aging in yeast is “correct”? *Vestn Moskovsk Univer Seriya 16 Biologiya* 1: 14–16. (In Russ)].
210. von Zglinicki T., Wan T., Miwa S. Senescence in post-mitotic cells: a driver of aging? *Antioxid. Redox Signal*. 2021. Vol. 34. No. 4. Pp. 308–323. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8048>
211. Viola C.M., Frittmann O., Jenkins H.T. et al. Structural conservation of insulin/IGF signalling axis at the insulin receptor level in *Drosophila* and humans. *Nat. Commun*. 2023. Vol. 14. 6271. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41862-x>
212. Kenyon C., Chang J., Gensch E. et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993. Vol. 366. No. 6454. Pp. 461–464. <https://doi.org/10.1038/366461a0>
213. Monje J.M., Brokate-Llanos A.M., Pérez-Jiménez M.M. et al. *pkc-1* regulates *daf-2* insulin/IGF signalling-dependent control of dauer formation in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*. 2011. Vol. 10. No. 6. Pp. 1021–1031. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00747.x>
214. Martins R., Lithgow G.J., Link W. Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. *Aging Cell*. 2016. Vol. 15. No. 2. Pp. 196–207. <https://doi.org/10.1111/acel.12427>
215. Laplante M., Sabatini D.M. mTOR signaling at a glance. *J. Cell Sci*. 2009. Vol. 122. No. 19. Pp. 3589–3594. <https://doi.org/10.1242/jcs.051011>
216. Powers R.W., Kaeberlein M., Caldwell S.D. et al. Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling. *Genes Dev*. 2006. Vol. 20. No. 2. Pp. 174–184. <https://doi.org/10.1101/gad.1381406>
217. Bitto A., Ito T.K., Pineda V.V. et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *eLife*. 2016. 5. e16351. <https://doi.org/10.7554/eLife.16351>
218. Loo J., Shah Bana M.A.F., Tan J.K. et al. Effect of dietary restriction on health span in *Caenorhabditis elegans*: a systematic review. *Exp. Gerontol*. 2023. Vol. 182. 112294. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112294>
219. Jemiseye O.T., Lee S.K. Intermittent caloric restriction effectively increases yeast chronological lifespan. *Mol. Cell Toxicol*. 2024. Vol. 20. Pp. 1059–1066. <https://doi.org/10.1007/s13273-024-00450-w>
220. Di Francesco A., Deighan A.G., Litichevskiy L. et al. Dietary restriction impacts health and lifespan of genetically diverse mice. *Nature*. 2024. Vol. 634. Pp. 684–692. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08026-3>
221. dos Santos C., Cambraia A., Shrestha S. et al. Calorie restriction increases insulin sensitivity to promote beta cell homeostasis and longevity in mice. *Nat. Commun*. 2024. Vol. 15. 9063. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53127-2>
222. Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C. et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009. Vol. 325. No. 5937. Pp. 201–204. <https://doi.org/10.1126/science.1173635>

223. Stein P.K., Soare A., Meyer T.E. et al. Caloric restriction may reverse age-related autonomic decline in humans. *Aging Cell*. 2012. Vol. 11. No. 4. Pp. 644–650. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00825.x>
224. Krylatov A.V., Maslov L.N., Voronkov N.S. et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018. Vol. 14. No. 4. Pp. 290–300. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180702152436>
225. Badwan S., Bailey E., Harper J.M. Do antioxidants extend longevity in invertebrate and vertebrate animals? *OBM Geriatr.* 2023. Vol. 7. Pp. 1–17. <https://doi.org/10.21926/obm.geriatri.2301226>
226. Selman C., McLaren J.S., Collins A.R. et al. Deleterious consequences of antioxidant supplementation on lifespan in a wild-derived mammal. *Biol. Lett.* 2013. 9. 20130432. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2013.0432>
227. Ovadya Y., Krizhanovsky V. Strategies targeting cellular senescence. *J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 128. No. 4. Pp. 1247–1254. <https://doi.org/10.1172/JCI95149>
228. Moiseeva O., Deschênes-Simard X., St-Germain E. et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation. *Aging Cell*. 2013. Vol. 12. No. 3. Pp. 489–498. <https://doi.org/10.1111/acel.12075>
229. Chaib S., Tchkonja T., Kirkland J.L. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat. Med.* 2022. Vol. 28. No. 8. Pp. 1556–1568. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y>
230. Grosse L., Wagner N., Emelyanov A. et al. Defined p16High senescent cell types are indispensable for mouse healthspan. *Cell Metab.* 2020. Vol. 32. No. 1. Pp. 87–99.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.05.002>
231. Koch C.M., Wagner W. Epigenetic-aging-signature to determine age in different tissues. *Aging*. 2011. Vol. 3. No. 10. Pp. 1018–1027. <https://doi.org/10.18632/aging.100395>
232. Bell C.G., Lowe R., Adams P.D. et al. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome Biol.* 2019. Vol. 20. 249. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1824-y>
233. Horvath S., Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat. Rev. Genet.* 2018. Vol. 19. No. 6. Pp. 371–384. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>
234. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006. Vol. 126. No. 4. Pp. 663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
235. Lu Y., Brommer B., Tian X. et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*. 2020. Vol. 588. No. 7836. Pp. 124–129. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2975-4>
236. Abad M., Mosteiro L., Pantoja C. et al. Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature*. 2013. Vol. 502. No. 7471. Pp. 340–345. <https://doi.org/10.1038/nature12586>
237. Sun A.R., Ramli M.F.H., Shen X. et al. Hybrid hydrogel–extracellular matrix scaffolds identify biochemical and mechanical signatures of cardiac ageing. *Nat. Mater.* 2025. Vol. 24. Pp. 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41563-025-02234-6>

238. Yu X., He Y., Chen Z. et al. Autologous decellularized extracellular matrix protects against H₂O₂-induced senescence and aging in adipose-derived stem cells and stimulates proliferation in vitro. *Biosci. Rep.* 2019. 39. BSR20182137. <https://doi.org/10.1042/BSR20182137>
239. Ge F., Lu Y., Li Q. et al. Decellularized extracellular matrices for tissue engineering and regeneration. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. Vol. 1250. Pp. 15–31. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3262-7_2
240. Lian L., Xie M., Luo Z. et al. Rapid volumetric bioprinting of decellularized extracellular matrix bioinks. *Adv. Mater.* 2024. Vol. 36. 2304846. <https://doi.org/10.1002/adma.202304846>
241. Yao Q., Zheng Y.W., Lan Q.H. et al. Recent development and biomedical applications of decellularized extracellular matrix biomaterials. *Mater. Sci. Eng. C.* 2019. Vol. 104. 109942. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109942>
242. Ali A., Halstead J.C., Cafferty F. et al. Early clinical and hemodynamic outcomes after stented and stentless aortic valve replacement: results from a randomized controlled trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 83. No. 6. Pp. 2162–2168. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.01.021>
243. Bejleri D., Davis M.E. Decellularized extracellular matrix materials for cardiac repair and regeneration. *Adv. Healthc. Mater.* 2019. Vol. 8. No. 3. 1801217. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801217>

REFERENCES

1. Christensen K., Doblhammer G., Rau R. et al. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet.* 2009;374:1196–1208. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61460-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61460-4)
2. Crimmins E.M. Lifespan and healthspan: past, present, and promise. *Gerontologist.* 2015;55(6):901–911. <https://doi.org/10.1093/geront/gnv130>
3. Li J., Han X., Zhang X. et al. Spatiotemporal evolution of global population ageing from 1960 to 2017. *BMC Public Health.* 2019;19(1):127. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6465-2>
4. Kanev A.F., Kobyakova O.S., Kurakova N.G., Shibalkov I.P. Stareniye naseleniya i ustoychivost' natsional'nykh sistem zdravookhraneniya. Obzor mirovykh praktik [Population ageing and national healthcare systems sustainability. A review of world practices]. *Natsional'noye zdravookhraneniye = National Health Care (Russia).* 2024;4(4):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2023.4.4.5-13>
5. Sidney S., Go A.S., Jaffe M.G. et al. Association between aging of the US population and heart disease mortality from 2011 to 2017. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12):1280. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4187>
6. Qu C., Liao S., Zhang J. et al. Burden of cardiovascular disease among elderly: based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* 2024;10(2):143–153. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad033>
7. Wang Z., Du A., Liu H. et al. Systematic analysis of the global, regional and national burden of cardiovascular diseases from 1990 to 2017. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2022;12:92–103. <https://doi.org/10.1007/s44197-021-00024-2>

8. Shinde A., Deore G., Navsariwala K.P. et al. We are all aging, and here's why. *Aging Med.* 2022;**5**(4):211–231. <https://doi.org/10.1002/agm2.12223>
9. Ciumărnean L., Milaciu M.V., Negrean V. et al. Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;**19**(1):207. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010207>
10. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;**139**(10):e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
11. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;**76**(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
12. Heidenreich P.A., Trogdon J.G., Khavjou O.A. et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;**123**(8):933–944. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820a55f5>
13. Bays H.E., Taub P.R., Epstein E. et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am. J. Prev. Cardiol.* 2021;**5**:100149. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100149>
14. Dhingra R., Vasan R.S. Age as a risk factor. *Med. Clin. North Am.* 2012;**96**(1):87–91. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.11.003>
15. Makino K., Lee S., Bae S. et al. Absolute cardiovascular disease risk assessed in old age predicts disability and mortality: a retrospective cohort study of community-dwelling older adults. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;**10**(14):e022004. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022004>
16. Zhi X., Joas E., Waern M. et al. Prevalence of cardiovascular disorders and risk factors in two 75-year-old birth cohorts examined in 1976–1977 and 2005–2006. *Aging Clin. Exp. Res.* 2013;**25**(4):377–383. <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0058-1>
17. Niccoli T., Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr. Biol.* 2012;**22**(17):R741–R752. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.024>
18. Khokhlov A.N. Pochemu u presnovodnoy gidry ne byvayet bolezni Al'tsgeymera [Why freshwater hydra does not develop Alzheimer's disease]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya. = Lomonosov Biology Journal.* 2023;**78**(3):213–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.55959/MSU0137-0952-16-78-3-3>
19. Le Couteur D.G., Thillainadesan J. What is an aging-related disease? An epidemiological perspective. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2022;**77**(11):2168–2174. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac039>
20. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;**135**(10):e146–e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
21. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001;**56**(3):M146–M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
22. Rockwood K., Fox R.A., Stolee P. et al. Frailty in elderly people: an evolving concept. *Can. Med. Assoc. J.* 1994;**150**(4):489–495.

23. Rockwood K., Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2007;**62**(7):722–727.
<https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.722>
24. Afilalo J., Karunananthan S., Eisenberg M.J. et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2009;**103**(12):1616–1621.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.375>
25. Fugate Woods N., LaCroix A.Z., Gray S.L. et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;**53**(8):1321–1330.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x>
26. Afilalo J., Alexander K.P., Mack M.J. et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;**63**(8):747–762.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.070>
27. Newman A.B., Gottdiener J.S., McBurnie M.A. et al. Associations of sub-clinical cardiovascular disease with frailty. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001;**56**(3):M158–M166. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M158>
28. Khurshid S., Ashburner J.M., Ellinor P.T. et al. Prevalence and incidence of atrial fibrillation among older primary care patients. *JAMA Netw. Open.* 2023;**6**(4):e2255838.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.55838>
29. Heeringa J., van der Kuip D.A.M., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur. Heart J.* 2006;**27**(8):949–953.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
30. Piccini J.P., Hammill B.G., Sinner M.F. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries: 1993–2007. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2012;**5**(1):85–93.
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688>
31. Hofman A., Breteler M.M.B., van Duijn C.M. et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. *Eur. J. Epidemiol.* 2007;**22**(11):819–829.
<https://doi.org/10.1007/s10654-007-9199-x>
32. D'Agostino R.B. Sr., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation.* 2008;**117**(6):743–753.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>
33. Li X., Zhao C., Liu M. et al. Sociodemographic index—age differences in the global prevalence of cardiovascular diseases, 1990–2019: a population-based study. *Arch. Public Health.* 2025;**83**:2. <https://doi.org/10.1186/s13690-024-01454-7>
34. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P. et al. Mortality from ischemic heart disease: analysis of data from the World Health Organization and coronary artery disease risk factors from NCD Risk Factor Collaboration. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2019;**12**(3):e005375. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>
35. Wolf S., Schievano E., Amidei C.B. et al. Mortality trend of ischemic heart disease (2008–2022): a retrospective analysis of epidemiological data. *Int. J. Cardiol.* 2024;**406**:132042. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132042>
36. Fu X., Wang J., Jiang S. et al. Mortality trend analysis of ischemic heart disease in China between 2010 and 2019: a joinpoint analysis. *BMC Public Health.* 2023;**23**:644.
<https://doi.org/10.1186/s12889-023-15549-3>

37. Yalim Z., Dogan N., Yalim S.A. Mortality trends from ischemic heart disease in Turkey: 2009–2019. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2022;**50**(5):348–355. <https://doi.org/10.5543/tkda.2022.21297>
38. Amasyali B., Kilic A., Kilit C. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: which one dominates? *Int. J. Cardiol.* 2014;**175**(2):379–380. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.05.043>
39. Kumar P., Kusumoto F.M., Goldschlager N. Bradyarrhythmias in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 2012;**28**(4):703–715. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.08.004>
40. Greenspon A.J., Patel J.D., Lau E. et al. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;**60**(16):1540–1545. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.017>
41. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;**129**(3):e28–e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
42. Ho K.K.L., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;**22**(4):6A–13A. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90455-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90455-A)
43. Ruan Y., Guo Y., Zheng Y. et al. Cardiovascular disease (CVD) and associated risk factors among older adults in six low- and middle-income countries: results from SAGE Wave 1. *BMC Public Health.* 2018;**18**:778. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5653-9>
44. Kosolapov V.P., Yarmonova M.V. Analiz vysokoy serdechno sosudistoy zabolevayemosti i smertnosti vzroslogo naseleniya kak mediko sotsial'noy problemy i poisk putey ee resheniya [The analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal.* 2021;**20**(1):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64>
45. Kharchenko V.I., Kakorina E.P., Koryakin M.V. et al. Smertnost' ot osnovnykh bolezney sistemy krovoobrashcheniya v Rossii (analiticheskiy obzor ofitsial'nykh dannykh Goskomstata, Minzdrava Rossii, VOZ i ekspertnykh otsenok po probleme) [Cardiovascular disease mortality in Russia (Analytical review of official data from the State Statistical Committee, Ministry of Health of the Russian Federation, World Health Organization, and expert analyses)]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2005;(1):5–15. (In Russ.)
46. Kinzina E.D., Podolskiy D.I., Dmitriev S.E. et al. Patterns of aging biomarkers, mortality, and damaging mutations illuminate the beginning of aging and causes of early-life mortality. *Cell Rep.* 2019;**29**(13):4276–4284.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.091>
47. Barbi E., Lagona F., Marsili M. et al. The plateau of human mortality: demography of longevity pioneers. *Science.* 2018;**360**(6396):1459–1461. <https://doi.org/10.1126/science.aat3119>
48. Ju Y.S., Martincorena I., Gerstung M. et al. Somatic mutations reveal asymmetric cellular dynamics in the early human embryo. *Nature.* 2017;**543**(7647):714–718. <https://doi.org/10.1038/nature21703>

49. Taffet G.E. Physiology of aging. In: M.R. Wasserman et al. (eds.) *Geriatric Medicine*. Cham: Springer; 2023, Pp. 1–15. https://doi.org/10.1007/978-3-030-01782-8_103-1
50. Keshavarz M., Xie K., Bano D. et al. Aging – what it is and how to measure it. *Mech. Ageing Dev.* 2023;**213**:111837. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111837>
51. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Morgunova G.V. Est' li u stareniya tsel'? [Does aging have a purpose?] *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya.* 2017;**72**(4):258–261. (In Russ.)
52. Weismann A. *Die Continuität des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung* [The Germ-Plasm: A Theory of Heredity]. 2nd ed. Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1892. (In German)
53. Kirkwood T.B.L., Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. *Curr. Biol.* 2011;**21**(15):R701–R707. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.07.020>
54. Maynard Smith J. Group selection. *Q. Rev. Biol.* 1976;**51**(3):277–283.
55. Goldsmith T.C. On the programmed/non-programmed aging controversy. *Biochemistry (Moscow)*. 2012;**77**(7):729–732. <https://doi.org/10.1134/S000629791207005X>
56. Kirkwood T.B.L., Cremer T. Cyto gerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress. *Hum. Genet.* 1982;**60**:101–121. <https://doi.org/10.1007/BF00569695>
57. Khokhlov A. Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors. *Curr. Aging Sci.* 2013;**6**(1):14–20. <https://doi.org/10.2174/18746098112059990009>
58. Medawar P. *An Unsolved Problem of Biology*. London: H.K. Lewis & Co.; 1952.
59. de Magalhães J.P. An overview of contemporary theories of ageing. *Nat. Cell Biol.* 2025;**27**:1074–1082. <https://doi.org/10.1038/s41556-025-01698-7>
60. Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A. et al. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell.* 2019;**179**(4):813–827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
61. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu. Rev. Physiol.* 2013;**75**:685–705. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>
62. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 1965;**37**:614–636. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(65\)90211-9](https://doi.org/10.1016/0014-4827(65)90211-9)
63. Hu L., Li H., Zi M. et al. Why senescent cells are resistant to apoptosis: an insight for senolytic development. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;**10**:822816. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.822816>
64. Mao Z., Ke Z., Gorbunova V. et al. Replicatively senescent cells are arrested in G1 and G2 phases. *Aging (Albany NY)*. 2012;**4**(6):431–435. <https://doi.org/10.18632/aging.100467>
65. Yosef R., Pilpel N., Tokarsky-Amiel R. et al. Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL. *Nat. Commun.* 2016;**7**:11190. <https://doi.org/10.1038/ncomms11190>
66. Jung S.H., Hwang H.J., Kang D. et al. mTOR kinase leads to PTEN-loss-induced cellular senescence by phosphorylating p53. *Oncogene.* 2019;**38**(10):1639–1650. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0521-8>

67. Evangelou K., Gorgoulis V.G. Sudan Black B, the specific histochemical stain for lipofuscin: a novel method to detect senescent cells. In: M.A. Nikiforov (ed.) *Oncogene-Induced Senescence*. New York: Springer; 2017, Pp. 111–119.
68. Narita M., Núñez S., Heard E. et al. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell*. 2003;**113**(6):703–716. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00401-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00401-x)
69. Martini H., Passos J.F. Cellular senescence: all roads lead to mitochondria. *FEBS J*. 2022;**290**(6):1186–1202. <https://doi.org/10.1111/febs.16361>
70. Rodier F., Muñoz D.P., Teachenor R. et al. DNA-SCARS: distinct nuclear structures that sustain damage-induced senescence growth arrest and inflammatory cytokine secretion. *J. Cell Sci*. 2011;**124**(1):68–81. <https://doi.org/10.1242/jcs.071340>
71. Dimri G.P., Lee X., Basile G. et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995;**92**(20):9363–9367. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.20.9363>
72. Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M.R. et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J. Clin. Invest*. 2004;**114**(9):1299–1307. <https://doi.org/10.1172/JCI22475>
73. Brown J.P., Wei W., Sedivy J.M. Bypass of senescence after disruption of the p21CIP1/WAF1 gene in normal diploid human fibroblasts. *Science*. 1997;**277**(5327):831–834. <https://doi.org/10.1126/science.277.5327.831>
74. Tuttle C.S.L., Waaij M.E.C., Slee-Valentijn M.S. et al. Cellular senescence and chronological age in various human tissues: a systematic review and meta-analysis. *Aging Cell*. 2020;**19**(1):e13083. <https://doi.org/10.1111/ace1.13083>
75. Song S., Lam E.W.F., Tchkonja T. et al. Senescent cells: emerging targets for human aging and age-related diseases. *Trends Biochem. Sci*. 2020;**45**(7):578–592. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.03.008>
76. Allsopp R.C., Chang E., Kashefi-Azam M. et al. Telomere shortening is associated with cell division in vitro and in vivo. *Exp. Cell Res*. 1995;**220**(1):194–200. <https://doi.org/10.1006/excr.1995.1306>
77. Kim N.W., Piatyszek M.A., Prowse K.R. et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*. 1994;**266**(5193):2011–2015. <https://doi.org/10.1126/science.7605428>
78. Smoom R., Lichtental D., Kaestner K.H. et al. The house mouse maintains constant telomere length throughout life. *Nucleic Acids Res*. 2025;**53**(10):gkaf830. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf830>
79. Fumagalli M., Rossiello F., Clerici M. et al. Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat. Cell Biol*. 2012;**14**(4):355–365. <https://doi.org/10.1038/ncb2466>
80. Epel E.S., Blackburn E.H., Lin J. et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004;**101**(49):17312–17315. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407162101>
81. Whittmore K., Vera E., Martínez-Nevado E. et al. Telomere shortening rate predicts species life span. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019;**116**(31):15122–15127. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902452116>

82. Nakamura A.J., Chiang Y.J., Hathcock K.S. et al. Both telomeric and non-telomeric DNA damage are determinants of mammalian cellular senescence. *Epigenetics Chromatin*. 2008;1:6. <https://doi.org/10.1186/1756-8935-1-6>
83. Di Leonardo A., Linke S.P., Clarkin K. et al. DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. *Genes Dev*. 1994;8(21):2540–2551. <https://doi.org/10.1101/gad.8.21.2540>
84. Cannan W.J., Pederson D.S. Mechanisms and consequences of double-strand DNA break formation in chromatin. *J. Cell Physiol*. 2016;231(1):3–14. <https://doi.org/10.1002/jcp.25048>
85. Taylor A.M.R., Rothblum-Oviatt C., Ellis N.A. et al. Chromosome instability syndromes. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019;5:64. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0113-0>
86. Giglia-Mari G., Zotter A., Vermeulen W. DNA damage response. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2011;3(1):a000745. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000745>
87. Takahashi A., Ohtani N., Yamakoshi K. et al. Mitogenic signalling and the p16INK4a–Rb pathway cooperate to enforce irreversible cellular senescence. *Nat. Cell Biol*. 2006;8(11):1291–1297. <https://doi.org/10.1038/ncb1491>
88. Trost T.M., Lausch E.U., Fees S.A. et al. Premature senescence is a primary fail-safe mechanism of ERBB2-driven tumorigenesis in breast carcinoma cells. *Cancer Res*. 2005;65(3):840–849.
89. Mallette F.A., Ferbeyre G. The DNA damage signaling pathway connects oncogenic stress to cellular senescence. *Cell Cycle*. 2007;6(15):1831–1836. <https://doi.org/10.4161/cc.6.15.4516>
90. Qian J., Zhou X., Tanaka K. et al. Alteration in the chromatin landscape during the DNA damage response: continuous rotation of the gear driving cellular senescence and aging. *DNA Repair*. 2023;131:103572. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2023.103572>
91. Munro J., Barr N.I., Ireland H. et al. Histone deacetylase inhibitors induce a senescence-like state in human cells by a p16-dependent mechanism that is independent of a mitotic clock. *Exp. Cell Res*. 2004;295(2):525–538. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.01.017>
92. Shi T., Dansen T.B. Reactive oxygen species induced p53 activation: DNA damage, redox signaling, or both? *Antioxid. Redox Signal*. 2020;33(12):839–859. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8074>
93. Kuilman T., Michaloglou C., Mooi W.J. et al. The essence of senescence. *Genes Dev*. 2010;24(22):2463–2479. <https://doi.org/10.1101/gad.1971610>
94. Carnero A. Markers of cellular senescence. In: L. Galluzzi, I. Vitale, O. Kepp, G. Kroemer (eds.) *Cell Senescence: Methods and Protocols*. Totowa: Humana Press; 2013, Pp. 63–81.
95. Stein G.H., Drullinger L.F., Soulard A. et al. Differential roles for cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p16 in the mechanisms of senescence and differentiation in human fibroblasts. *Mol. Cell. Biol*. 1999;19(3):2109–2117. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.3.2109>
96. Coppé J.P., Patil C.K., Rodier F. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2008;6(12):e301. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301>

97. Coppé J.P., Rodier F., Patil C.K. et al. Tumor suppressor and aging biomarker p16(INK4a) induces cellular senescence without the associated inflammatory secretory phenotype. *J. Biol. Chem.* 2011;**286**(42):36396–36403. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.257071>
98. Campisi J., Andersen J.K., Kapahi P. et al. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Semin. Cancer Biol.* 2011;**21**(6):354–359. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.09.001>
99. Kuilman T., Michaloglou C., Vredeveld L.C.W. et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell.* 2008;**133**(6):1019–1031. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.039>
100. Tominaga K. The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology. *Pathobiol. Aging Age-Relat. Dis.* 2015;**5**:27743. <https://doi.org/10.3402/pba.v5.27743>
101. Tominaga K., Suzuki H.I. TGF- β signaling in cellular senescence and aging-related pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;**20**(20):5002. <https://doi.org/10.3390/ijms20205002>
102. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000;**908**:244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
103. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018;**15**(8):505–522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>
104. Rim C., You M.J., Nahm M. et al. Emerging role of senescent microglia in brain aging-related neurodegenerative diseases. *Transl. Neurodegener.* 2024;**13**:10. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00402-3>
105. Liu R.M. Aging, cellular senescence, and Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;**23**(4):1989. <https://doi.org/10.3390/ijms23041989>
106. Prieto L.I., Sturmlechner I., Graves S.I. et al. Senescent alveolar macrophages promote early-stage lung tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2023;**41**(7):1261–1275. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.05.006>
107. Zheng Y., Liu Q., Goronzy J.J. et al. Immune aging – a mechanism in autoimmune disease. *Semin. Immunol.* 2023;**69**:101814. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101814>
108. Gagliano N., Arosio B., Grizzi F. et al. Reduced collagenolytic activity of matrix metalloproteinases and development of liver fibrosis in the aging rat. *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. No. 4. Pp. 413–425. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00398-0](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00398-0)
109. Schafer M.J., Zhang X., Kumar A. et al. The senescence-associated secretome as an indicator of age and medical risk. *JCI Insight.* 2020;**5**(1):e133668. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133668>
110. Mavrogonatou E., Pratsinis H., Papadopoulou A. et al. Extracellular matrix alterations in senescent cells and their significance in tissue homeostasis. *Matrix Biol.* 2019;**75–76**:27–42. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.10.004>
111. Pratsinis H., Armatas A., Dimozi A. et al. Paracrine anti-fibrotic effects of neonatal cells and living cell constructs on young and senescent human dermal fibroblasts. *Wound Repair Regen.* 2013;**21**(6):842–851. <https://doi.org/10.1111/wrr.12110>

112. Kamino H., Hiratsuka M., Toda T. et al. Searching for genes involved in arteriosclerosis: proteomic analysis of cultured human umbilical vein endothelial cells undergoing replicative senescence. *Cell Struct. Funct.* 2003;**28**(6):495–503. <https://doi.org/10.1247/csf.28.495>
113. Funk W.D., Wang C.K., Shelton D.N. et al. Telomerase expression restores dermal integrity to in vitro-aged fibroblasts in a reconstituted skin model. *Exp. Cell Res.* 2000;**258**(2):270–278. <https://doi.org/10.1006/excr.2000.4945>
114. Favetta L.A., Madan P., Mastromonaco G.F. et al. The oxidative stress adaptor p66Shc is required for permanent embryo arrest in vitro. *BMC Dev. Biol.* 2007;**7**:132. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-7-132>
115. Kim S.H., Rowe J., Fujii H. et al. Upregulation of chicken p15INK4b at senescence and in the developing brain. *J. Cell Sci.* 2006;**119**(12):2435–2443. <https://doi.org/10.1242/jcs.02989>
116. Campisi J., Warner H.R. Aging in mitotic and post-mitotic cells. *Adv. Cell Aging Gerontol.* 2001;**4**:1–16. [https://doi.org/10.1016/S1566-3124\(01\)04024-X](https://doi.org/10.1016/S1566-3124(01)04024-X)
117. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009;**324**(5923):98–102. <https://doi.org/10.1126/science.1164680>
118. Papp Z., Czuriga D., Balogh L. et al. How cardiomyocytes make the heart old. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012;**13**(13):2515–2521. <https://doi.org/10.2174/138920112804583104>
119. Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J. et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension.* 1995;**25**(3):305–313. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.3.305>
120. Mueller N.T., Noya-Alarcon O., Contreras M. et al. Association of age with blood pressure across the lifespan in isolated Yanomami and Yekwana villages. *JAMA Cardiol.* 2018;**3**(12):1247. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3676>
121. Dominic A., Banerjee P., Hamilton D.J. et al. Time-dependent replicative senescence vs. disturbed flow-induced premature aging in atherosclerosis. *Redox Biol.* 2020;**37**:101614. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101614>
122. Warboys C.M., de Luca A., Amini N. et al. Disturbed flow promotes endothelial senescence via a p53-dependent pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;**34**(5):985–995. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303415>
123. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M. et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation.* 1993;**87**(5):1468–1474. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.5.1468>
124. Kanno Y., Into T., Lowenstein C.J. et al. Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF- β signalling. *Cardiovasc. Res.* 2008;**77**(1):221–230. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvm049>
125. Chiasson V.L., Jones K.A., Kopriva S.E. et al. Endothelial cell transforming growth factor- β receptor activation causes tacrolimus-induced renal arteriolar hyalinosis. *Kidney Int.* 2012;**82**(8):857–866. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.104>

126. Smith J.D., Bryant S.R., Couper L.L. et al. Soluble transforming growth factor- β type II receptor inhibits negative remodeling, fibroblast transdifferentiation, and intimal lesion formation but not endothelial growth. *Circ. Res.* 1999;**84**(10):1212–1222. <https://doi.org/10.1161/01.res.84.10.1212>
127. Goel S.A., Guo L.W., Shi X.D. et al. Preferential secretion of collagen type 3 versus type 1 from adventitial fibroblasts stimulated by TGF- β /Smad3-treated medial smooth muscle cells. *Cell Signal.* 2013;**25**(5):955–960. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.12.021>
128. Sarzani R., Arnaldi G., Takasaki I. et al. Effects of hypertension and aging on platelet-derived growth factor and platelet-derived growth factor receptor expression in rat aorta and heart. *Hypertension.* 1991;**18**(5 Suppl):III93–III99. https://doi.org/10.1161/01.hyp.18.5_suppl.iii93
129. Hernandez-Navarro I., Botana L., Diez-Mata J. et al. Replicative endothelial cell senescence may lead to endothelial dysfunction by increasing the BH2/BH4 ratio induced by oxidative stress, reducing BH4 availability, and decreasing the expression of eNOS. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;**25**(18):9890. <https://doi.org/10.3390/ijms25189890>
130. Ya J., Bayraktutan U. Senolytics and senomorphics targeting p38MAPK/NF- κ B pathway protect endothelial cells from oxidative stress-mediated premature senescence. *Cells.* 2024;**13**(15):1292. <https://doi.org/10.3390/cells13151292>
131. Tan P., Guo Y.H., Zhan J.K. et al. LncRNA-ANRIL inhibits cell senescence of vascular smooth muscle cells by regulating miR-181a/Sirt1. *Biochem. Cell Biol.* 2019;**97**(5):571–580. <https://doi.org/10.1139/bcb-2018-0126>
132. Wang J., Uryga A.K., Reinhold J. et al. Vascular smooth muscle cell senescence promotes atherosclerosis and features of plaque vulnerability. *Circulation.* 2015;**132**(20):1909–1919. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016457>
133. Bloom S.I., Tucker J.R., Lim J. et al. Aging results in DNA damage and telomere dysfunction that is greater in endothelial versus vascular smooth muscle cells and is exacerbated in atheroprone regions. *GeroScience.* 2022;**44**:2741–2755. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00681-6>
134. Yan W., Cao Y., Zhen P. et al. Decreased autophagy of vascular smooth muscle cells was involved in hyperhomocysteinemia-induced vascular ageing. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2020;**48**(5):524–533. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13442>
135. Zhu W., Kim B.C., Wang M. et al. TGF β 1 reinforces arterial aging in the vascular smooth muscle cell through a long-range regulation of the cytoskeletal stiffness. *Sci. Rep.* 2018;**8**:2668. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20763-w>
136. Karikkineth A.C., AlGhatrif M., Oberdier M.T. et al. Sex differences in longitudinal determinants of carotid intima-media thickening with aging in a community-dwelling population: the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;**9**(5):e015396. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015396>
137. Luu N., Bajpai A., Li R. et al. Aging-associated decline in vascular smooth muscle cell mechanosensation is mediated by Piezo1 channel. *Aging Cell.* 2024;**23**(2):e14036. <https://doi.org/10.1111/acel.14036>
138. Gardner S.E., Humphry M., Bennett M.R. et al. Senescent vascular smooth muscle cells drive inflammation through an interleukin-1 α -dependent senescence-associated secretory phenotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;**35**(9):1963–1974. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305896>

139. Bao Z., Li L., Geng Y. et al. Advanced glycation end products induce vascular smooth muscle cell-derived foam cell formation and transdifferentiate to a macrophage-like state. *Mediators Inflamm.* 2020;6850187. <https://doi.org/10.1155/2020/6850187>
140. Kattoor A.J., Pothineni N.V.K., Palagiri D. et al. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017;**19**(8):42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
141. Olejarz W., Łacheta D., Kubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;**21**(11):3946. <https://doi.org/10.3390/ijms21113946>
142. Wang M., Kim S.H., Monticone R.E. et al. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis. *Hypertension.* 2015;**65**(4):698–703. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03618>
143. Zuccolo E., Badi I., Scavello F. et al. The microRNA-34a-induced senescence-associated secretory phenotype (SASP) favors vascular smooth muscle cells calcification. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;**21**(12):4454. <https://doi.org/10.3390/ijms21124454>
144. Basalyga D.M., Simionescu D.T., Xiong W. et al. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. *Circulation.* 2004;**110**(23):3480–3487. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000148367.08413.E9>
145. Wang M., Zhang J., Jiang L.Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension.* 2007;**50**(1):219–227. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409>
146. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006;**27**(21):2588–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
147. Sun J., Zhang Z., Fei Y. et al. Determinants of arterial elastic function in middle-aged and elderly people: a population-based cross-sectional study from a low-income population in China. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;**10**:1037227. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1037227>
148. Pierce G.L., Coutinho T.A., DuBose L.E. et al. Is it good to have a stiff aorta with aging? Causes and consequences. *Physiology.* 2022;**37**(3):154–173. <https://doi.org/10.1152/physiol.00035.2021>
149. Heinzl F.R., Luo Y., Dodoni G. et al. Formation of reactive oxygen species at increased contraction frequency in rat cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.* 2006;**71**(2):374–382. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.05.014>
150. Samani N.J., Van Der Harst P. Biological ageing and cardiovascular disease. *Heart.* 2008;**94**(5):537–539. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.136010>
151. Anderson R., Lagnado A., Maggiorani D. et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J.* 2019;**38**:e100492. <https://doi.org/10.15252/emj.2018100492>
152. Colliva A., Braga L., Giacca M. et al. Endothelial cell–cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease. *J. Physiol.* 2020;**598**(14):2923–2939. <https://doi.org/10.1113/JP276758>
153. Anversa P., Palackal T., Sonnenblick E.H. et al. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ. Res.* 1990;**67**(4):871–885. <https://doi.org/10.1161/01.res.67.4.871>

154. Maejima Y., Adachi S., Ito H. et al. Induction of premature senescence in cardiomyocytes by doxorubicin as a novel mechanism of myocardial damage. *Aging Cell*. 2008;**7**(1):125–136. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00358.x>
155. Chimenti C., Kajstura J., Torella D. et al. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ. Res*. 2003;**93**(7):604–613. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000093985.76901.AF>
156. Ock S., Lee W.S., Ahn J. et al. Deletion of IGF-1 receptors in cardiomyocytes attenuates cardiac aging in male mice. *Endocrinology*. 2016;**157**(1):336–345. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1709>
157. Terman A., Brunk U. Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology. *Cardiovasc. Res*. 2005;**68**(3):355–365. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.08.014>
158. Hoshino A., Mita Y., Okawa Y. et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat. Commun*. 2013;**4**:2308. <https://doi.org/10.1038/ncomms3308>
159. Grivennikova V.G., Kareyeva A.V., Vinogradov A.D. What are the sources of hydrogen peroxide production by heart mitochondria? *Biochim. Biophys. Acta*. 2010;**1797**(5):939–944. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2010.02.013>
160. Zhang X., Liu C., Liu C. et al. Trimetazidine and l-carnitine prevent heart aging and cardiac metabolic impairment in rats via regulating cardiac metabolic substrates. *Exp. Gerontol*. 2019;**119**:120–127. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.12.019>
161. Hyyti O.M., Ledee D., Ning X.H. et al. Aging impairs myocardial fatty acid and ketone oxidation and modifies cardiac functional and metabolic responses to insulin in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2010;**299**(3):H868–H875. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00931.2009>
162. Faakye A., Harold K.M., Matsuzaki S. et al. The effect of enhanced glycolysis on cardiac aging. *GeroScience*. 2025;**47**:6455–6472. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01656-z>
163. Zeisberg E.M., Tarnavski O., Zeisberg M. et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat. Med*. 2007;**13**(8):952–961. <https://doi.org/10.1038/nm1613>
164. Fujiu K., Nagai R. Contributions of cardiomyocyte–cardiac fibroblast–immune cell interactions in heart failure development. *Basic Res. Cardiol*. 2013;**108**(4):357. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0357-x>
165. Datta R., Bansal T., Rana S. et al. Myocyte-derived Hsp90 modulates collagen up-regulation via biphasic activation of STAT-3 in fibroblasts during cardiac hypertrophy. *Mol. Cell. Biol*. 2017;**37**(8):e00611-16. <https://doi.org/10.1128/MCB.00611-16>
166. Mendes A.B.L., Ferro M., Rodrigues B. et al. Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly. *Medicina*. 2012;**72**:216–220.
167. Gazoti-Debessa C.R., Mesiano-Maifirino L.B., Rodrigues-de-Souza R. Age-related changes of the collagen network of the human heart. *Mech. Ageing Dev*. 2001;**122**(9):1049–1058. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00238-X)
168. Thomas D.P., McCormick R.J., Zimmerman S.D. et al. Aging- and training-induced alterations in collagen characteristics of rat left ventricle and papillary muscle. *Am. J. Physiol*. 1992;**263**(3 Pt 2):H778–H783. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.263.3.H778>

169. Horn M.A., Trafford A.W. Aging and the cardiac collagen matrix: novel mediators of fibrotic remodelling. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016;**93**:175–185. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.11.005>
170. Campbell D.J., Somaratne J.B., Jenkins A.J. et al. Diastolic dysfunction of aging is independent of myocardial structure but associated with plasma advanced glycation end-product levels. *PLoS One.* 2012;**7**(12):e49813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049813>
171. Hartog J.W.L., Voors A.A., Bakker S.J.L. et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur. J. Heart Fail.* 2007;**9**(12):1146–1155. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.09.009>
172. Meyer K., Hodwin B., Ramanujam D. et al. Essential role for premature senescence of myofibroblasts in myocardial fibrosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;**67**(17):2018–2028. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.047>
173. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017;**3**(5):425–435. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002>
174. Gerstenblith G., Frederiksen J., Yin F.C. et al. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation.* 1977;**56**(2):273–278. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.56.2.273>
175. Oldfield C.J., Duhamel T.A., Dhalla N.S. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020;**98**(2):74–84. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0566>
176. Van de Veire N.R., De Backer J., Ascoop A.K. et al. Echocardiographically estimated left ventricular end-diastolic and right ventricular systolic pressure in normotensive healthy individuals. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2006;**22**(5):633–641. <https://doi.org/10.1007/s10554-006-9082-y>
177. Haddad F., Hunt S.A., Rosenthal D.N. et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;**117**(11):1436–1448. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576>
178. Cerbai E., Barbieri M., Li Q. et al. Ionic basis of action potential prolongation of hypertrophied cardiac myocytes isolated from hypertensive rats of different ages. *Cardiovasc. Res.* 1994;**28**(8):1180–1187. <https://doi.org/10.1093/cvr/28.8.1180>
179. Xu G.J., Gan T.Y., Tang B.P. et al. Age-related changes in cellular electrophysiology and calcium handling for atrial fibrillation. *J. Cell. Mol. Med.* 2013;**17**(9):1109–1118. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12084>
180. Stuart S.D.F., Wang L., Woodard W.R. et al. Age-related changes in cardiac electrophysiology and calcium handling in response to sympathetic nerve stimulation. *J. Physiol.* 2018;**596**(17):3977–3991. <https://doi.org/10.1113/JP276396>
181. Wongcharoen W., Chen Y., Chen Y. et al. Effects of aging and ouabain on left atrial arrhythmogenicity. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007;**18**(5):526–531. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00781.x>
182. Anyukhovskiy E., Sosunov E., Chandra P. et al. Age-associated changes in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2005;**66**(2):353–363. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.10.033>

183. Stein M., Noorman M., Van Veen T.A.B. et al. Dominant arrhythmia vulnerability of the right ventricle in senescent mice. *Heart Rhythm*. 2008;**5**(3):438–448. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.10.033>
184. Koura T., Hara M., Takeuchi S. et al. Anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution optical mapping: preferential direction of conduction block changes from longitudinal to transverse with increasing age. *Circulation*. 2002;**105**(17):2092–2098. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000015506.36371.0D>
185. Rossi S., Statello R., Pelà G. et al. Age-related increases in cardiac excitability, refractoriness and impulse conduction favor arrhythmogenesis in male rats. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 2023;**475**:731–745. <https://doi.org/10.1007/s00424-023-02812-0>
186. Isaac E., Cooper S.M., Jones S.A. et al. Do age-associated changes of voltage-gated sodium channel isoforms expressed in the mammalian heart predispose the elderly to atrial fibrillation? *World J. Cardiol.* 2020;**12**(4):123–135. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i4.123>
187. Dun W., Boyden P.A. Aged atria: electrical remodeling conducive to atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2009;**25**(1):9–18. <https://doi.org/10.1007/s10840-008-9358-3>
188. Huang X., Du Y., Yang P. et al. Age-dependent alterations of voltage-gated Na⁺ channel isoforms in rat sinoatrial node. *Mech. Ageing Dev.* 2015;**152**:80–90. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.10.003>
189. Baba S., Dun W., Hirose M. et al. Sodium current function in adult and aged canine atrial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;**291**(2):H756–H761. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00063.2006>
190. Signore S., Sorrentino A., Borghetti G. et al. Late Na⁺ current and protracted electrical recovery are critical determinants of the aging myopathy. *Nat. Commun.* 2015;**6**:8803. <https://doi.org/10.1038/ncomms9803>
191. Feridooni H.A., Kane A.E., Ayaz O. et al. The impact of age and frailty on ventricular structure and function in C57BL/6J mice. *J. Physiol.* 2017;**595**(11):3721–3742. <https://doi.org/10.1113/JP274134>
192. Salameh A., Dhein S., Fleischmann B. et al. The aging heart: changes in the pharmacodynamic electrophysiological response to verapamil in aged rabbit hearts. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010;**61**(2):141–151.
193. Cain B.S., Meldrum D.R., Joo K.S. et al. Human SERCA2a levels correlate inversely with age in senescent human myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;**32**(2):458–467. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00233-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00233-2)
194. Lompré A.M., Lambert F., Lakatta E.G. et al. Expression of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and calsequestrin genes in rat heart during ontogenic development and aging. *Circ. Res.* 1991;**69**(5):1380–1388. <https://doi.org/10.1161/01.res.69.5.1380>
195. Qin F., Siwik D.A., Lancel S. et al. Hydrogen peroxide-mediated SERCA cysteine 674 oxidation contributes to impaired cardiac myocyte relaxation in senescent mouse heart. *J. Am. Heart Assoc.* 2013;**2**(5):e000184. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000184>

196. Koban M.U., Brugh S.A., Riordon D.R. et al. A distant upstream region of the rat multipartite Na^+ - Ca^{2+} exchanger NCX1 gene promoter is sufficient to confer cardiac-specific expression. *Mech. Dev.* 2001;**109**(2):267–279. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(01\)00548-2](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(01)00548-2)
197. Walker K.E., Lakatta E.G., Houser S.R. Age-associated changes in membrane currents in rat ventricular myocytes. *Cardiovasc. Res.* 1993;**27**(11):1968–1977. <https://doi.org/10.1093/cvr/27.11.1968>
198. Ranki H.J., Crawford R.M., Budas G.R. et al. Ageing is associated with a decrease in the number of sarcolemmal ATP-sensitive K^+ channels in a gender-dependent manner. *Mech. Ageing Dev.* 2002;**123**(6):695–705. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00415-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00415-8)
199. Bao L., Taskin E., Foster M. et al. Alterations in ventricular KATP channel properties during aging. *Aging Cell.* 2013;**12**(2):167–176. <https://doi.org/10.1111/acel.12033>
200. Minnebaeva E.V., Gonotkov M.A., Durkina A.V. et al. Enhancement of sodium current contributes to the maintenance of conduction velocity in the aging myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2025;**206**:102–112. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2025.07.013>
201. Saeed Y., Temple I.P., Borbas Z. et al. Structural and functional remodeling of the atrioventricular node with aging in rats: the role of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated and ryanodine 2 channels. *Heart Rhythm.* 2018;**15**(5):752–760. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.12.027>
202. Nagibin V., Egan Benova T., Vicenczova C. et al. Ageing-related down-regulation of myocardial connexin-43 and up-regulation of MMP-2 may predict propensity to atrial fibrillation in experimental animals. *Physiol. Res.* 2016;**65**(Suppl. 1):S91–S100. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933389>
203. Larson E.D., St Clair J.R., Sumner W.A. et al. Depressed pacemaker activity of sinoatrial node myocytes contributes to the age-dependent decline in maximum heart rate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013;**110**(45):18011–18016. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308477110>
204. Stratton J.R., Levy W.C., Caldwell J.H. et al. Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;**41**(11):2077–2083. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00418-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00418-2)
205. Hardouin S., Mansier P., Bertin B. et al. β -Adrenergic and muscarinic receptor expression are regulated in opposite ways during senescence in rat left ventricle. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997;**29**(1):309–319. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1996.0276>
206. Dobson J.G., Fray J., Leonard J.L. et al. Molecular mechanisms of reduced β -adrenergic signaling in the aged heart as revealed by genomic profiling. *Physiol. Genomics.* 2003;**15**(2):142–147. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00076.2003>
207. Rengo G., Lymperopoulos A., Zincarelli C. et al. Blockade of β -adrenoceptors restores the GRK2-mediated adrenal α_2 -adrenoceptor–catecholamine production axis in heart failure. *Br. J. Pharmacol.* 2012;**166**(8):2430–2440. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01972.x>
208. Gladyshev V.N. On the cause of aging and control of lifespan: heterogeneity leads to inevitable damage accumulation, causing aging; control of damage composition and rate of accumulation define lifespan. *BioEssays.* 2012;**34**(11):925–929. <https://doi.org/10.1002/bies.201200092>

209. Khokhlov A.N. Kakoye starenie u drozhzhey “pravil'noye”? [Which aging in yeast is “true”?] *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2016;(1):14–16. (In Russ.)
210. von Zglinicki T., Wan T., Miwa S. Senescence in post-mitotic cells: a driver of aging? *Antioxid. Redox Signal*. 2021;**34**(4):308–323. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8048>
211. Viola C.M., Frittmann O., Jenkins H.T. et al. Structural conservation of insulin/IGF signalling axis at the insulin receptor level in Drosophila and humans. *Nat. Commun*. 2023;**14**:6271. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41862-x>
212. Kenyon C., Chang J., Gensch E. et al. A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993;**366**(6454):461–464. <https://doi.org/10.1038/366461a0>
213. Monje J.M., Brokate-Llanos A.M., Pérez-Jiménez M.M. et al. pkc-1 regulates daf-2 insulin/IGF signalling-dependent control of dauer formation in Caenorhabditis elegans. *Aging Cell*. 2011;**10**(6):1021–1031. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00747.x>
214. Martins R., Lithgow G.J., Link W. Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. *Aging Cell*. 2016;**15**(2):196–207. <https://doi.org/10.1111/acel.12427>
215. Laplante M., Sabatini D.M. mTOR signaling at a glance. *J. Cell Sci*. 2009;**122**(19):3589–3594. <https://doi.org/10.1242/jcs.051011>
216. Powers R.W., Kaeberlein M., Caldwell S.D. et al. Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling. *Genes Dev*. 2006;**20**(2):174–184. <https://doi.org/10.1101/gad.1381406>
217. Bitto A., Ito T.K., Pineda V.V. et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *eLife*. 2016;**5**:e16351. <https://doi.org/10.7554/eLife.16351>
218. Loo J., Shah Bana M.A.F., Tan J.K. et al. Effect of dietary restriction on health span in Caenorhabditis elegans: a systematic review. *Exp. Gerontol*. 2023;**182**:112294. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112294>
219. Jemiseye O.T., Lee S.K. Intermittent caloric restriction effectively increases yeast chronological lifespan. *Mol. Cell Toxicol*. 2024;**20**:1059–1066. <https://doi.org/10.1007/s13273-024-00450-w>
220. Di Francesco A., Deighan A.G., Litichevskiy L. et al. Dietary restriction impacts health and lifespan of genetically diverse mice. *Nature*. 2024;**634**:684–692. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08026-3>
221. dos Santos C., Cambraia A., Shrestha S. et al. Calorie restriction increases insulin sensitivity to promote beta cell homeostasis and longevity in mice. *Nat. Commun*. 2024;**15**:9063. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53127-2>
222. Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C. et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;**325**(5937):201–204. <https://doi.org/10.1126/science.1173635>
223. Stein P.K., Soare A., Meyer T.E. et al. Caloric restriction may reverse age-related autonomic decline in humans. *Aging Cell*. 2012;**11**(4):644–650. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00825.x>

224. Krylatov A.V., Maslov L.N., Voronkov N.S. et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;**14**(4):290–300. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180702152436>
225. Badwan S., Bailey E., Harper J.M. Do antioxidants extend longevity in invertebrate and vertebrate animals? *OBM Geriatr.* 2023;**7**:1–17. <https://doi.org/10.21926/obm.geriatr.2301226>
226. Selman C., McLaren J.S., Collins A.R. et al. Deleterious consequences of antioxidant supplementation on lifespan in a wild-derived mammal. *Biol. Lett.* 2013;**9**:20130432. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2013.0432>
227. Ovadya Y., Krizhanovsky V. Strategies targeting cellular senescence. *J. Clin. Invest.* 2018;**128**(4):1247–1254. <https://doi.org/10.1172/JCI95149>
228. Moiseeva O., Deschênes-Simard X., St-Germain E. et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation. *Aging Cell.* 2013;**12**(3):489–498. <https://doi.org/10.1111/acer.12075>
229. Chaib S., Tchkonja T., Kirkland J.L. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat. Med.* 2022;**28**(8):1556–1568. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y>
230. Grosse L., Wagner N., Emelyanov A. et al. Defined p16High senescent cell types are indispensable for mouse healthspan. *Cell Metab.* 2020;**32**(1):87–99.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.05.002>
231. Koch C.M., Wagner W. Epigenetic-aging-signature to determine age in different tissues. *Aging.* 2011;**3**(10):1018–1027. <https://doi.org/10.18632/aging.100395>
232. Bell C.G., Lowe R., Adams P.D. et al. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome Biol.* 2019;**20**:249. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1824-y>
233. Horvath S., Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat. Rev. Genet.* 2018;**19**(6):371–384. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>
234. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;**126**(4):663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
235. Lu Y., Brommer B., Tian X. et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature.* 2020;**588**(7836):124–129. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2975-4>
236. Abad M., Mosteiro L., Pantoja C. et al. Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature.* 2013;**502**(7471):340–345. <https://doi.org/10.1038/nature12586>
237. Sun A.R., Ramli M.F.H., Shen X. et al. Hybrid hydrogel–extracellular matrix scaffolds identify biochemical and mechanical signatures of cardiac ageing. *Nat. Mater.* 2025;**24**:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41563-025-02234-6>
238. Yu X., He Y., Chen Z. et al. Autologous decellularized extracellular matrix protects against H₂O₂-induced senescence and aging in adipose-derived stem cells and stimulates proliferation in vitro. *Biosci. Rep.* 2019;**39**:BSR20182137. <https://doi.org/10.1042/BSR20182137>

239. Ge F., Lu Y., Li Q. et al. Decellularized extracellular matrices for tissue engineering and regeneration. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;**1250**:15–31.
https://doi.org/10.1007/978-981-15-3262-7_2
240. Lian L., Xie M., Luo Z. et al. Rapid volumetric bioprinting of decellularized extracellular matrix bioinks. *Adv. Mater.* 2024;**36**:2304846.
<https://doi.org/10.1002/adma.202304846>
241. Yao Q., Zheng Y.W., Lan Q.H. et al. Recent development and biomedical applications of decellularized extracellular matrix biomaterials. *Mater. Sci. Eng. C.* 2019;**104**:109942. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109942>
242. Ali A., Halstead J.C., Cafferty F. et al. Early clinical and hemodynamic outcomes after stented and stentless aortic valve replacement: results from a randomized controlled trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2007;**83**(6):2162–2168.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.01.021>
243. Bejleri D., Davis M.E. Decellularized extracellular matrix materials for cardiac repair and regeneration. *Adv. Healthc. Mater.* 2019;**8**(3):1801217.
<https://doi.org/10.1002/adhm.201801217>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филатова Татьяна Сергеевна — канд. биол. наук; ст. науч. сотр., кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: filatova@mail.bio.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0131-1911>

Джуманиязова Ирина Хамрабековна — мл. науч. сотр., кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: dzhumaniazova.irina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5167-2112>

Шамшура Артем Владимирович — лаборант, кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: a_shamshura1801@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0007-4770-1137>

Абрамочкин Денис Валерьевич — д-р биол. наук; профессор; зав. каф. физиологии человека и животных, биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: abram340@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5751-8853>

Поступила в редакцию 13.01.2026
После доработки 05.02.2026
Принята к публикации 05.01.2026

ABOUT THE AUTHORS

Filatova, Tatiana S. – Cand. Sc. (Biology); Senior Research Officer, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: filatova@mail.bio.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0131-1911>

Dzhumaniiazova, Irina Kh. – Research Assistant, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: dzhumaniiazova.irina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5167-2112>

Shamshura, Artem V. – Laboratory Assistant, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: a_shamshura1801@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0007-4770-1137>

Abramochkin, Denis V. – Ph.D. (Biology); Full Professor; Head of the Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: abram340@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5751-8853>

Received 13 January, 2026
Revised 05 February, 2026
Accepted 05 February, 2026