

УДК 616.13:576.311.3-06

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-1-10-16

Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии

В.А. Невзорова¹, В.М. Черток¹, Т.А. Бродская^{1,2}, П.А. Селюкова¹, Н.В. Захарчук¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия² Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в структуре смертности современного общества. Для большинства данных заболеваний характерны неконтролируемые процессы оксидативного стресса, протеолиза, тканевой и клеточной гипоксии, вызывающие эндотелиальную дисфункцию. Тканевая и клеточная гипоксия с накоплением митохондриальных реактивных форм кислорода, повреждающих липопротеиды, белки, нуклеиновые кислоты, является краеугольным камнем теории свободнорадикального окисления в патогенезе сосудистого старения. Особенностью «состаренного» фенотипа клеток является уменьшение числа митохондрий, снижение количества копий митохондриальной ДНК и потеря митохондриального белка в тканях. Помимо морфологических изменений, угнетается функция митохондрий, ослабевает активность их белков и ферментов. Изменения функций митохондрий могут быть вторичными в ответ на различные стимулы и связаны с нарушением их структуры и ослаблением активности в ответ на особые генетические и фенотипические условия. Перепрограммирование митохондриального биогенеза занимает центральную позицию в различных теориях развития ускоренного старения и служит одной из привлекательных мишеней для возможных вмешательств в продлении активного долголетия.

Ключевые слова: митохондрии, клеточное старение, свободнорадикальное окисление, курение, сердечно-сосудистые заболевания

Поступила в редакцию 20.12.2021. Получена после доработки 11.02.2022. Принята к печати 14.02.2022.

Для цитирования: Невзорова В.А., Черток В.М., Бродская Т.А., Селюкова П.А., Захарчук Н.В. Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;1:10–16. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-10-16

Для корреспонденции: Захарчук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-5809-3989; e-mail: zaharchuknat@mail.ru

Mitochondrial dysfunction and vascular aging in comorbid pathology

V.A. Nevzorova¹, V.M. Chertok¹, T.A. Brodskaya^{1,2}, P.A. Selyukova¹, N.V. Zakharchuk¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Summary: Cardiovascular diseases take a leading position in the structure of mortality in modern society. Most diseases are characterized by uncontrolled processes of oxidative stress, proteolysis, tissue and cellular hypoxia, which cause endothelial dysfunction. Tissue and cellular hypoxia accumulated with mitochondrial reactive forms of oxygen damaging lipoproteins, proteins, nucleic acids plays an important role in the pathogenesis of vascular aging. Cellular aging is characterized by a decrease in the number of mitochondria, a decrease in the number of copies of mitochondrial DNA, and the loss of mitochondrial protein. In addition to morphological changes, the function of mitochondria is oppressed, at the same time the activity of their proteins and enzymes decreases. Changes in the functions of mitochondria can be secondary in response to various stimuli and are associated with a violation of their structure and a change in activity in response to specific genetic and phenotypic conditions. Reprogramming of mitochondrial biogenesis occupies a central position in the theory of cellular aging and is one of the targets for interventions in prolonging active longevity.

Keywords: mitochondria, cellular aging, free radical oxidation, smoking, cardiovascular diseases

Received 20 December 2021; Revised 11 February 2022; Accepted 14 February 2022

For citation: Nevzorova V.A., Chertok V.M., Brodskaya T.A., Selyukova P.A., Zakharchuk N.V. Mitochondrial dysfunction and vascular aging in comorbid pathology. *Pacific Medical Journal*. 2022;1:10–16. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-10-16

Corresponding author: Natalia V. Zakharchuk, MD, PhD, Professor of Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-5809-3989; e-mail: zaharchuknat@mail.ru

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) представляют серьезную проблему, которая сохраняется и даже набирает силу в сложившейся ситуации, связанной с пандемией COVID-19. Результаты обследований пациентов врачами общей практики свидетельствуют о наличии более чем у 25% взрослого

населения двух и более заболеваний со значительным увеличением вариантов поли- или мультиморбидности у лиц старше 65 лет [1]. По мере старения популяции кластер заболеваний, связанных с возрастом, становится все более разнообразным и включает, помимо патологий с атеросклерозом, эндокринные

заболевания, хронические болезни органов дыхания, болезнь Альцгеймера, остеоартрит, остеопороз и пр. Ежедневно около 100000 человек умирает от болезней, соотносящихся со старением, и прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2], которые в том числе ассоциированы с сахарным диабетом 2 (СД2) типа, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и иными патологиями, признанными большинством исследователей в качестве традиционных моделей ускоренного старения. Выделяют физиологические механизмы старения, связанные с замедлением процессов клеточного метаболизма, регулирующих изменение температура тела, объема крови и внеклеточной жидкости, уменьшение массы и потерю функционального резерва большинства органов [3].

Среди активно обсуждаемых проблем сохранения активного долголетия состояние сосудистого эндотелия и энергетического обмена рассматриваются в качестве одного из приоритетных направлений исследований. Для большинства ХНИЗ, ассоциированных с ССЗ, типичны неконтролируемые процессы оксидативного стресса, протеолиза, тканевой и клеточной гипоксии, вызывающих дезорганизацию структуры сосудистой стенки [4, 5, 6].

Процессы регуляции механизмов сосудистого старения имеют различный уровень реализации. Например, доказаны вовлеченность нейрогормональной сигнальной системы, ренин-ангиотензин-альдостеронового каскада и обмена инсулина, ослабление иммунологического контроля над процессами воспаления. Накопление клеточного пула с провоспалительным или «состаренным» фенотипом рассматривается в качестве маркера компенсаторных и дезадаптивных реакций в ответ на процессы клеточного повреждения при системном воспалении и считается одним из отличительных признаков старения тканей [7, 8, 9]. Особенностью «состаренного» фенотипа клеток является уменьшение числа митохондрий, снижение количества копий митохондриальной ДНК (мтДНК) и потеря митохондриального белка в тканях [10]. Помимо морфологических изменений, угнетается функция митохондрий, ослабевает активность их белков и ферментов, в частности ацилкарнитинтрансферазы и адениннуклеотидтранслазы [11]. Изменения функций митохондрий могут быть вторичными в ответ на гормональные, нейрогуморальные и прочие стимулы [12] и связаны с нарушением их структуры и изменением активности в ответ на особые генетические и фенотипические условия [13]. Существуют сведения о различной степени снижения экспрессии мтДНК, о повышенном уровне ее мутаций в разных условиях и в зависимости от типа клеток и тканей [14], обсуждаются роль коактиваторов митохондриального биогенеза и особенности транскрипционных факторов, участвующих в генерации митохондрий [15].

Темпы и интенсивность процессов старения во многом определяются геномной нестабильностью,

процессами укорочения теломер и целым комплексом эпигенетических изменений с утратой межклеточной коммуникации и нарушениями процессов энергетического обмена, центральную позицию в регуляции которого занимает состояние митохондрий [16].

Приобретение эукариотами свойства использовать молекулярный кислород для эффективного генерирования больших количеств энергии в форме АТФ с помощью митохондрий произошло более 1,5 – 2 млрд лет назад в результате эндосимбиотического слияния между клетками-предшественниками эукариот и протобактерией, способной генерировать химическую энергию посредством окислительного фосфорилирования [17, 18, 19].

Согласно современным данным митохондрии являются парасимбиотическими органеллами с собственной ДНК, метаболомом, транскриптомом и протеомом, которые одновременно нуждаются в наличии клетки в качестве «организма-хозяина» для репликации и формирования промежуточных продуктов энергии и белков. Митохондрии образуют взаимосвязанную внутриклеточную сеть, обладающую высокой пластичностью и способностью менять размеры и положение в зависимости от процессов внутри- и межклеточного сигналинга и доступности субстрата для синтеза энергии от «клетки-хозяина» [9]. Их жизненный цикл для обеспечения эффективного взаимодействия с «клеткой-хозяином» включает процесс образования новых органелл в результате деления и/или слияния митохондрий вследствие ядерного или митохондриального кодирования [10]. С другой стороны, для поддержания здорового пула митохондрий «клетка-хозяин» активирует процессы митофагии дефектных митохондрий с помощью инкапсуляции в аутофагосомы и деградации в лизосомах [11]. Являясь основными кислородопотребляющими органеллами клетки, митохондрии нуждаются в постоянной доступности кислорода для функционирования электронной транспортной цепи (ЭТЦ) и обеспечения эффективного аэробного гликолиза.

Тканевая и клеточная гипоксия с накоплением митохондриальных реактивных форм кислорода (мРФК), повреждающих липопротеиды, белки, нуклеиновые кислоты и сами митохондрии становится краеугольным камнем теории свободнорадикального окисления сосудистого старения, впервые провозглашенной еще в 1956 году [20]. Адаптация к процессам гипоксии необходима для поддержания биоэнергетического гомеостаза и защиты от повреждающего действия недоокисленных или мРФК. Контроль над ней достигается сформированной в ходе эволюции системой регуляторов факторов транскрипции, индуцируемых гипоксией (HIF), состоящей из лабильной альфа-единицы HIF- α (HIF-1 α или HIF-2 α) и стабильной бета-единицы HIF- β . В условиях достаточного количества кислорода HIF-1 α непрерывно синтезируется в цитозоле. При гипоксии HIF-1 α стабилизируется, перемещаясь в ядро

клетки и связываясь с регуляторными последовательностями промоторных HIF-регулируемых генов. В свою очередь мишенями транскрипции HIF-генов являются гены, ответственные за выживание и метаболизм клеток в целом, что обеспечивает адаптацию к гипоксии [21]. Система HIF и активность митохондрий находятся в тесном реципрокном взаимодействии, которое может утрачиваться при развитии системной сосудистой дисфункции в результате возраст-ассоциированных патологий.

Одним из общих факторов риска большинства ХНИЗ является табакокурение. При хроническом воздействии табачного дыма одновременно с процессами перепрограммирования митохондрий на аэробный гликолиз, происходит истощение пула мтДНК с появлением митохондриальных аномалий, уменьшением крист, повышением экспрессии маркера митохондриального стресса и стойких митохондриальных повреждений PINK-1 (фосфатазы и гомолог-тензин-индуцируемой предполагаемой киназы-1) [22]. По мере прогрессирования митохондриальной дисфункции увеличивается утечка электронов в ЭТЦ, что вносит вклад в накопление нестабильных РФК, которые, взаимодействуя с липидами, белками и нуклеиновыми кислотами, вызывают дальнейшее повреждение митохондрий.

По нашим данным, хроническое воздействие табачного дыма и связанная с ним гипоксия провоцируют каскад необратимых морфо-функциональных изменений в организме вследствие развития местных и системных воспалительных реакций. Компоненты табачного дыма оказывают как прямое токсическое действие, так и через ряд промежуточных процессов активируют провоспалительный потенциал лейкоцитов, запускают оксидативный и цитокиновый стрессы, инициируют развитие эндотелиальной дисфункции.

Курение – один из триггеров патологического каскада, запускающего механизмы необратимых структурных изменений головного мозга, в том числе церебральных сосудов и нейронов [23, 24, 25, 26]. В сосудах головного мозга снижается линейная скорость кровотока, которая на определенных этапах является компенсаторной реакцией, но при отсутствии коррекции может рассматриваться в качестве пускового механизма прогрессирования дезадаптивной перестройки сосудистого русла. Снижение скорости кровотока и, соответственно, уменьшение напряжения сдвига на определенном участке сосуда может стать причиной изменения его структуры, роста неоинтимы и уменьшения просвета. Ключевыми процессами морфологической перестройки сосудистой стенки, активирующимися при различных воздействиях, являются пролиферация, миграция клеток и изменение композитной структуры внеклеточного матрикса. Эти процессы управляются многочисленными факторами роста, рядом цитокинов, а также системами протеолитических ферментов, среди которых ведущую роль

играют ферменты фибринолиза и матриксные металлопротеиназы [27, 28, 29].

Согласно свободнорадикальной теории старения митохондрии считаются основным источником РФК, и по мере увеличения возраста их роль в накоплении повреждений клеточного и тканевого дифферона становится наиболее значительной [30]. При ССЗ и связанных с ними коморбидных патологиях помимо накопления РФК страдает антиоксидантная защита. Установлен вклад дефектов в состоянии ключевого компонента окислительно-восстановительного гомеостаза клеток – транскрипционного ядерного фактора Nrf2 (эритроид 2-связанный фактор) в нарушении противодействия избыточным процессам окислительно-восстановительного фосфорилирования при процессах ишемии-реперфузии, прогрессировании сердечной недостаточности и кардиопульмональной коморбидности [31, 32]. Высказывается мнение о возможности разработки таргетной коррекции Nrf2 для сдерживания процессов сосудистого старения в условиях накопления в популяции лиц с явлениями мульти или полиморбидности [33].

Несмотря на признанную роль избыточного свободнорадикального окисления в качестве индуктора разнообразных, в том числе репликативных механизмов старения, накоплены данные, ставящие под сомнение однозначную роль мРФК в их реализации [34, 35]. Для увеличения продолжительности жизни необходимо соблюдение баланса между оптимальным содержанием мРФК с целью стимуляции синтеза внутри- и межклеточных мессенджеров «выживания» в ответ на физиологические и повреждающие стимулы и избыточным количеством мРФК. мРФК – важные сигнальные молекулы для активации клеток, но только в том случае, когда они производятся в небольших количествах [36, 37, 38].

Вследствие клеточного перепрограммирования под влиянием мРФК формируется пул метаболически активного секреторного фенотипа клеток с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа), интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), хемокинов (CXCL1, CXCL8, CCL2), факторов роста (ТФР- β , белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов) и матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов (MMP2, MMP9). Дисбаланс в состоянии MMP2 и MMP9 играет существенную роль в процессах морфо- и ангиогенеза с развитием системной эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования [27, 28, 39]. Наблюдается преимущественное утолщение средней оболочки и интимы сосудов с нарушением структурной последовательности эндотелиоцитов, пролиферацией гладкомышечных клеток, деградацией эластина и инфильтрацией субэндотелиального пространства коллагеном, протеогликанами и воспалительными лейкоцитами [40]. Избыточное содержание коллагена в эластиновых волокнах сопровождается накоплением кальция, холестерина и компенсаторным усилением

активности эластазы, которая в свою очередь вызывает деградацию гликопротеинов и прогрессирование процессов сосудистого старения [41].

Промежуточные продукты гликолиза митохондрий участвуют в синтезе жирных кислот и аминокислот, используя пентозофосфатный путь, необходимый для синтеза восстановленного никотинамидаденин-дифосфата (НАДФН) и продукции рибозо-5-фосфата для поддержания процессов окислительно-восстановительного гомеостаза и синтеза нуклеотидов. Азот и глутамат, которые образуются в результате катаболизма глутамина востребованы для синтеза нуклеотидов, аминокислот и глутатиона [12]. Воспроизводство перечисленных выше макромолекул и поддержание клеточного окислительно-восстановительного баланса (ОВБ) способствуют необходимому росту и выживанию как самих клеток, так и их микроокружения. Окислительное повреждение прежде всего затрагивает саму мтДНК, в результате чего образуется специфический молекулярный паттерн клеточного повреждения (DAMP – damage-associated molecular pattern), выполняющий функции вторичного мессенджера в индукции воспалительного каскада [42]. Высвобождение мтДНК в цитозоль вызывает активацию формирования инфламмосомы NLRP-3 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor Pyrin Domain-Containing-3) с реализацией целой сети событий в виде транслокации ядерного фактора транскрипции каппа β и высвобождения провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-18 и ФНО- α [43].

Повышенная продукция мРФК является основной причиной развития воспалительного процесса, гипертрофических и фиброзных изменений [44]. Соответственно, при недостаточной активности антиоксидантных систем формируется «порочный круг», следствием которого становится развитие и прогрессирование митохондриальной дисфункции, которая признается одним из классических механизмов развития приобретенных морфологических и функциональных нарушений в тканях при ССЗ и связанных с ними состояниях [45]. Иными словами, инициация и поддержание системного воспаления, как одного из ведущих механизмов сосудистого старения под влиянием измененного биогенеза митохондрий, может происходить разнообразными путями и иметь характер непрерывного континуума, стартовой точкой которого служит нарушение окислительного фосфорилирования в ЭТЦ митохондрий.

Исследования последних лет выявили дополнительные, напрямую не связанные с энергообменом, но не менее важные функции митохондрий, которые включают регуляцию пролиферации, дифференцировки и механизмов гибели клеток (апоптоз, некроз, пироптоз) [20, 46]. Одним из общих факторов, лежащих в основе процесса старения, является накопление молекулярных повреждений и нарушение механизмов воспроизводства клеточного пула. Размер популяций стволовых клеток (СК), необходимый для

возобновления погибших клеток, зависит от баланса между самообновлением и их дифференцировкой. Выход из митохондрий танатогенных белков реализуется за счет формирования митохондриальных апоптотических пор и повышения их проницаемости. Предполагается, что выбор клеткой вариантов программированной гибели определяется количеством открытых пор в митохондриях [47].

Мезенхимальные СК (МСК) костного мозга у пожилых пациентов демонстрируют повышенные уровни мРФК, изменение метилирования ДНК, укорочение теломер и повышенную экспрессию белка, связанного со старением, фермента бета-галактозы глюкозида, которые способствуют ингибированию дифференцировки МСК [48]. При большинстве ХНИЗ МСК имеют признаки клеточного старения с повреждением ДНК, которое может быть результатом окислительного стресса с потерей регенеративной способности, в большинстве органов: легких, сердце, сосудистой и нервной системах, скелетных мышцах и др. [30]. Высказываются гипотезы о вкладе нарушений переноса митохондрий через туннельные нанотрубки или внеклеточные везикулы МСК в механизмах клеточного повреждения [42].

Понимание молекулярных механизмов старения МСК имеет решающее значение для выяснения общих механизмов, лежащих в основе мультиморбидности, и дает возможность найти методы лечения, которые остановят его прогрессирование или даже восстановят функцию стволовых клеток [49]. Среди разнообразных теорий старения особое место занимает вопрос, связанный с нарушением механизмов репликации. Старение можно рассматривать как результат изменений в экспрессии генов и эпигенетических факторов, связанных с альтерацией ДНК и регулированием количества клеточных делений с помощью теломер [50].

Теломераза – это ферментный комплекс, поддерживающий длину теломер и состоящий из обратной транскриптазы теломеразы (TERT) и матрицы РНК с белком дискеринном. Избыточный окислительный стресс снижает активность теломеразы и приводит к укорочению теломер, что вызывает активацию белка p21 с высвобождением провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, CXCL1, CXCL8 и CCL2), доказывая, что стареющие клетки являются провоспалительными. Укороченные теломеры индуцируют экспрессию проапоптотического белка p53 с последующим подавлением генов коактиваторов рецептора-гамма –1a и –b подтипов, экспрессия которых необходима для поддержания митохондриальной функции и выживания. В инверсию митохондриального биогенеза особый вклад вносят нарушения процессов митофагии, которые в свою очередь связаны с изменением активности белков семейства сиртуинов (sirtuins, Silent Information Regulator proteins, SIRT).

Сиртуины или «молчащие» белки-регуляторы информации разнообразно представлены в ядре, цитоплазме, митохондриях для улучшения процессов

деацетилирования негистоновых белков и вызывают интерес как молекулы, участвующие в регуляции продолжительности жизни. Они являются НАДФН-зависимыми ферментами, которые играют роль в устойчивости к стрессу, поддержании стабильности генома и сбалансированного энергетического метаболизма [51]. Из семи сиртуинов, обнаруженных у млекопитающих, наибольшее внимание уделено SIRT1 и SIRT6, так как именно для них прослежена связь с возможным увеличением продолжительности жизни у млекопитающих. SIRT1 деацетирует многие ключевые регуляторные белки и факторы транскрипции, которые участвуют в репарации ДНК, воспалении, экспрессии антиоксидантных генов, клеточном старении и митофагии. SIRT6 представляет собой АДФ-рибозилазу и протеин-деацетилазу и играет ключевую роль в регулировании репарации ДНК, механизмах репликации теломер и поддержании метаболического гомеостаза, то есть также связан с увеличением продолжительности жизни [52]. Количество SIRT1 и SIRT6 снижается при атеросклерозе, сердечной недостаточности, сахарном диабете 2 типа, ожирении, нарушении толерантности к глюкозе и пр. [52, 53].

Точность знаний молекулярных механизмов клеточного и тканевого повреждения при заболеваниях, связанных с ускоренным старением, позволяет выявить общие пути развития коморбидной патологии. В современной терапевтической стратегии, направленной на увеличение продолжительности активного долголетия, необходим поиск одновременно наиболее точных и общих мишеней воздействия на продление естественных процессов старения. В связи с этим наиболее привлекательными представляются точки вмешательства, предотвращающие старение клетки во всем многообразии внутри- и межклеточных взаимодействий, центральное место в которых занимают митохондрии – уникальные симбиотические органеллы. Доказано, что регуляция процессов сосудистого старения является очевидным подходом в предотвращении неблагоприятных событий при различных вариантах мульти и коморбидности. Помимо оправданных и изучаемых терапевтических вмешательств особое место занимают вопросы регуляции метаболома при модификации образа жизни в виде коррекции пищевого рациона и оптимальных физических нагрузок [54].

Заключение.

Приведенный анализ собственных данных и исследований других авторов позволяет определить наиболее значимые и активно развивающиеся концепции формирования актуальных коморбидных состояний, вносящих наибольший вклад в сокращение продолжительности жизни современного человека. Значимыми паттернами ко- и мультиморбидности являются сердечно-сосудистые заболевания, СД 2 типа, и ХОБЛ, которые большинством исследователей рассматриваются в качестве моделей ускоренного

старения. Среди общих патогенетических механизмов полиморбидности ведущее место занимает системная сосудистая дисфункция с развитием цепи событий, неуклонно ведущих к утрате анатомических и функциональных возможностей тканевого и клеточного жизнеобеспечения. Перепрограммирование митохондриального биогенеза занимает центральную позицию в различных теориях развития ускоренного старения и служит одной из привлекательных мишеней возможных вмешательств в продлении активного долголетия.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВАН, ВМЧ

Сбор и обработка материала – ТАБ, ПАС

Написание текста – ВАН, ПАС, НВЗ

Редактирование, окончательное утверждение для публикации – ВАН, ВМЧ

Литература / References

1. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012; 380: 37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
2. Harris R.E., ed. Epidemiology of Chronic Disease Global Perspectives. Massachusetts, Jones and Bartlett Learning. 2013.
3. Dodds C. Physiology of ageing. *Anaesth Intensive Care Med*. 2006; 7: 456–458. DOI: 10.1053/j.mpaic.2006.09.011
4. Nevzorova V., Brodskaya T., Gilifanov E. Smoking and COPD: Endothelium-Related and Neuro-mediated Emphysema Mechanisms. *Respiratory Diseases*. 2020. DOI: 10.5772/intechopen.85927
5. Черток В.М., Невзорова В.А., Савченко А.К., Мирошниченко О.В., Ларюшкина А.В. Возрастные особенности организации микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020; 3(81): 57–61. [Chertok V.M., Nevzorova V.A., Savchenko A.K., Miroshnichenko O.V., Laryushkina A.V. Age-related features of the organization of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva. *Pacific Medical Journal*. 2020;3(81):57–61. (In Russ).]. DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-57-61
6. Kabalyk M.A., Nevzorova V.A. Molecular and Cellular Mechanisms of Osteoarthritis in Experimental Arterial Hypertension and Hyperlipidemia. *Gerontology*. 2021; 11(2): 145–151. DOI:10.1134/S2079057021020065
7. Seth R.B., Sun L., Ea C.K., Chen Z.J. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell*. 2005; 122: 669–682. DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.012
8. Balaban R.S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*. 2005; 120: 483–495. DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.001
9. Kirkwood T.B. Understanding the odd science of aging. *Cell*. 2005; 120: 437–447. DOI: 10.1016/j.cell.2005.01.027
10. Ruas J.S., Siqueira-Santos E.S., Rodrigues-Silva E. & Castilho R.F. High glycolytic activity of tumor cells leads to underestimation of electron transport system capacity when mitochondrial ATP synthase is inhibited. *Sci Rep*. 2018; 8: 17383. DOI: 10.1038/s41598-018-35679-8
11. Shadel G.S., Horvath T.L. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis. *Cell*. 2015; 163: 560–569. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.001

12. Kang M.J., Yoon C.M., Kim B.H., Lee C.M., Zhou Y., Sauler M., Rober H., Anish D., Daniel B., Andrew P. Suppression of NLRX1 in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 2015; 125: 2458–2462. DOI: 10.1172/JCI171747.
13. Bhola P.D., Letai A. Mitochondria-judges and executioners of cell death sentences. *Mol Cell.* 2016; 61: 695–704. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.019
14. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease. *J Clin Invest.* 2016; 126: 809–820. DOI: 10.1172/JCI81113
15. Austin V., Crack Peter J., Bozinovski S., Miller Alyson A., Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clinical Science.* 2016; 130(13) :1039. DOI: 10.1042/CS20160043
16. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of ageing. *Cell.* 2013; 153:1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
17. Andersson S.G., Zomorodipour A., Andersson J.O., Sicheritz-Pontén T., Alsmark U.C., Podowski R.M., Näslund A.K., Eriksson A.S., Winkler H.H., Kurland C.G. The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature.* 1998; 396(6707): 133–40. DOI: 10.1038/24094
18. Kurland C.G., Andersson S.G.E. Origin and Evolution of the Mitochondrial Proteome. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2000; 64: 786–820. DOI: 10.1128/MMBR.64.4.786-820.2000
19. Fitzpatrick D.A., Creevey C.J., McNerney J.O. Genome phylogenies indicate a meaningful alpha-proteobacterial phylogeny and support a grouping of the mitochondria with the Rickettsiales. *Mol Biol Evol.* 2006; 23(1): 74–85. DOI: 10.1093/molbev/msj009
20. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11: 298–300. DOI: 10.1093/geronj/11.3.298
21. Schofield, C., Ratcliffe, P. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004; 5: 343–354. DOI: 10.1038/nrm1366
22. Hoffmann R.F., Zarrintan S., Brandenburg S.M., Kol A., de Bruin H.G., Jafari S., Dijk F., Kalicharan D., Kelders M., Gosker H.R., Ten Hacken N.H., van der Want J.J., van Oosterhout A.J., Heijink I.H. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells. *Respir Res.* 2013; 14(1): 97. DOI: 10.1186/1465-9921-14-97
23. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Агафонова И.Г., Сарафанова Н.С. Особенности развития дисфункции сосудов головного мозга при артериальной гипертензии и курении. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2013; 4: 9–16. [Nevzorova VA, Zaharchuk NV, Agafonova IG, Sarafanova NS. Features of arterial hypertension and smoking-related cerebrovascular dysfunction. *Pacific Medical Journal.* 2013; 4: 9–16 (In Russ).]
24. Захарчук Н.В., Невзорова В.А., Черток В.М., Сарафанова Н.С. Влияние хронического табакокурения на церебральную гемодинамику. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):124–129. [Zakharchuk NV, Nevzorova VA, Chertok VM, Sarafanova NS. Effects of chronic tobacco smoking on the cerebral blood flow. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2017;117(2):124–9 (In Russ).] DOI: 10.17116/jnevro201711721124-129
25. Захарчук Н.В., Невзорова В.А., Черток В.М., Рощенко Р.В. Влияние табачного дыма на содержание HIF-1α-иммунопозитивных нейронов и капилляров в коре головного мозга крыс. *Морфология.* 2019; 155(2): 118. [Zaharchuk N.V., Nevzorova V.A., Chertok V.M., Roshchenko R.V. Effects of tobacco smoke on the number of HIF-1α-immunopositive neurons and capillaries in the rat brain cortex. *Morphology.* 2019;155(2):118 (In Russ).]
26. Невзорова В.А., Черток В.М., Захарчук Н.В., Черток А.Г. Влияние гипоксии на содержание HIF-2α-иммунопозитивных нейронов и капилляров в коре головного мозга крыс. *Морфология.* 2018;153(3):196–197. [Nevzorova V.A., Chertok V.M., Zaharchuk N.V., Chertok A.G. Effects of hypoxia on the content of hif-2α-immunopositive neurons and capillaries in rat cerebral cortex. *Morphology.* 2018;153(3):196–197 (In Russ).]
27. Захарчук Н.В., Черток В.М., Невзорова В.А., Черток А.Г. Иммуноцитохимическое исследование желатиназ и их тканевых ингибиторов в капиллярах головного мозга у нормо- и гипертензивных крыс. *Морфология.* 2018;154(5):31–38. [Zaharchuk N.V., Chertok V.M., Nevzorova V.A., Chertok A.G. Immunocytochemical study of gelatinases and their tissue inhibitors in brain capillaries in normo- and hypertensive rats. *Morphology.* 2018;154(5):31–38 (In Russ).]
28. Черток В.М., Черток А.Г., Захарчук Н.В., Невзорова В.А. Экспрессия матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сосудистом русле головного мозга при хронической интоксикации табачным дымом в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(6):65–71. [Chertok V.M., Chertok A.G., Zakharchuk N.V., Nevzorova V.A. The distribution of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the brain vascular bed exposed to chronic tobacco smoke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2018;118(6):65–71 (In Russ).] DOI: 10.17116/jnevro20181186165
29. Chertok V.M., Chertok A.G., Zakharchuk N.V., Nevzorova V.A. Dynamics of distribution of capillaries with matrix metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in rat brain during development of experimental hypertension. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;164(3):397–401.
30. Larry H. Bernstein. The Role of Mitochondrial Imbalance in Pulmonary Diseases. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine* 2019; 8.4: 336–344.
31. Parola M., Robino G., Hepa J. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol.* 2001; 35(2): 297–306. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00142-8
32. Giordano F.J., Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J. Clin. Invest.* 2005;115:500–508. DOI: 10.1172/JCI24408
33. Parekh A.K., Barton M.B. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system. *The Journal of the American Medical Association.* 2010;303(13):1303–1304. DOI: 10.1001/jama.2010.381
34. Speakman J.R., Selman C. The free-radical damage theory: accumulating evidence against the simple link of oxidative stress to ageing and life span. *Bioessays.* 2011;33:255–259. DOI: 10.1002/bies.201000132
35. Liochev S.I. Reflections on the theories of aging, of oxidative stress, and of science in general. Is it time to abandon the free radical (oxidative stress) theory of aging? *Antioxid Redox Signal* 2014. [In press DOI: 10.1089/ars.2014.5928].
36. Toyama EQ, Herzig S, Courchet J, Lewis T.J., Jr., Losón O.C., Hellberg K., Young N.P., Chen H., Polleux F., Chan D.C., Reuben J. Shaw. Metabolism. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress. *Science* 2016;351:275–28. DOI: 10.1126/science.aab4138
37. Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:634–646. DOI: 10.1038/nrm3877
38. Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, Bhashyam A.R., Cervo M., Kitada T., Glass K., Owen C.A., Mahmood A., Washko G.R., Hashimoto S., Ryter S.W., Choi A.M.K. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD. *J Clin Invest* 2014;124:3987–4003. DOI: 10.1172/JCI74985
39. Chertok V.M., Chertok A.G., Zakharchuk N.V., Nevzorova V.A. Dynamics of distribution of capillaries with matrix metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in rat brain during development of experimental hypertension. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;164(3):397–401. DOI: 10.1007/s10517-018-3998-9
40. Jackson M.V., Morrison T.J., Doherty D.F., McAuley D.F., Matthay M.A., Kissenpfennig A., Krasnodembskaya A.D. Mitochondrial transfer via tunneling nanotubes is an important mechanism by which mesenchymal stem cells enhance macrophage

- phagocytosis in the in vitro and in vivo models of ARDS. *Stem Cells*. 2016;34:2210–2223. DOI: 10.1002/stem.2372
41. Finkel T., Deng C.X., Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*. 2009;460:587–591. DOI: 10.1038/nature08197
42. Hoffmann R.F., Zarrintan S., Brandenburg S.M., Kol A., de Bruin H.G., Jafari S., Dijk F., Kalicharan D., Kelders M., Gosker H.R., Ten Hacken N.H., van der Want J.J., van Oosterhout A.J., Heijink I.H. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells. *Respir Res*. 2013;14(1):97. DOI: 10.1186/1465-9921-14-97.
43. Wu G., Zhu Q., Zeng J., Gu X., Miao Y., Xu W., Lv T., Song. Extracellular mitochondrial DNA promote NLRP3 inflammasome activation and induce acute lung injury through TLR9 and NF- κ B. *J Thorac Dis* 2019;11:4816–4828. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.26
44. Gurung P., Lukens J.R., Kanneganti T.D. Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome *Trends Mol. Med.*, (2015;21(3):193–201. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.11.008
45. Guimaraes C.A., Linder R. Programmed cell death: apoptosis and alternative deathstyles. *Eur. J. Biochem*. 2004;217:1638–1650. DOI: 10.1111/j.1432-1033.2004.04084.x
46. Harman D. Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1067:10–21. DOI: 10.1196/annals.1354.003
47. Kovarova M., Hesker P.R., Jania L., Nguyen M.T., Snouwaert J.N., Xiang Z., Lommatzsch S.E. NLRP1-dependent pyroptosis leads to acute lung injury and morbidity in mice. *J Immunol*. 2012;189:2006–2016. DOI: 10.4049/jimmunol.1201065
48. Mora A.L., Rojas M. Adult stem cells for chronic lung diseases. *Respirology*. 2013;18:1041–1046. DOI: 10.1111/resp.12112
49. Rashida Gnanaprakasam J.N., Wu R., Wang R. Metabolic reprogramming in modulating T cell reactive oxygen species generation and antioxidant capacity. *Front. Immunol*. 2018;9:1075. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01075
50. Kamiński M.M., Röth D., Krammer P.H., Gülow K. Mitochondria as oxidative signaling organelles in T-cell activation: physiological role and pathological implications. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013;61(5):367–384. DOI: 10.1007/s00005-013-0235-0
51. Virmani R., Avolio A.P., Mergner W.J., Robinowitz M., Herderick E.E., Cornhill J.F. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis: comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol*. 1991;139:1119–1129.
52. Robert L. Aging of the vascular wall and atherogenesis: role of the elastin-laminin receptor. *Atherosclerosis*. 1996;123:169–179. DOI: 10.1016/0021-9150(96)05804-2
53. Tennant D.A., Durán R.V., Gottlieb E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:267–277. DOI: 10.1038/nrc2817
54. de Cabo R., Carmona-Gutierrez D., Bernier M., Hall M.N., Madeo F. The search for antiaging interventions: from elixirs to fasting regimens. *Cell*. 2014;157:1515–1526. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.031