

ВОЗРАСТНЫЕ РАССТРОЙСТВА МЕТАБОЛИЗМА: ОТ «ЧЕТЫРЕХ МОДЕЛЕЙ МЕДИЦИНЫ» ДО КЛЕТОК

В.М. Дильман в своей книге «Четыре модели медицины» (1987 г.) обобщает представления о механизмах возникновения «главных» неинфекционных болезней человека и о природе старения. Он рассматривает эти болезни с точки зрения четырех основных моделей медицины – экологической, генетической, аккумуляционной и онтогенетической. Ожирение, диабет типа 2, атеросклероз, рак – все эти болезни сопутствуют старению и связаны с расстройством метаболизма. Некоторые механизмы развития подобных патологий – например нарушения гормональной регуляции – реализуются только на уровне организма, однако в настоящее время мы видим, что расстройства метаболизма проявляются уже на клеточном уровне, а механизмы возникновения «болезней» характерны в некоторой степени и для клеточных популяций. Современные научные исследования подтверждают многие предположения В.М. Дильмана. Более того, они движутся в том же направлении, поэтому несмотря на то что с момента выхода книги прошло более 30 лет, изложенные в ней идеи остаются актуальными.

Ключевые слова: старение, возрастные болезни, нарушения метаболизма, ограничение питания, старение клеток

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания МГУ, ч. 2 (фундаментальные научные исследования, № АААА-А16-116021660098-8).

Для цитирования: Моргунова Г.В., Шиловский Г.А., Хохлов А.Н. Возрастные расстройства метаболизма: от «четырёх моделей медицины» до клеток. Клиническая геронтология. 2020; 26 (9-10): 17-20. DOI: 10.26347/1607-2499202009-10017-020.

AGE-RELATED METABOLIC DISORDERS: FROM FOUR MODELS OF MEDICINE TO CELLS

Dilman in his book «Four Models of Medicine» (1987) summarizes the ideas about mechanisms of origin of the «main» noninfectious human diseases and the nature of aging. He considers these diseases from the point of four basic models of medicine – environmental, genetic, accumulative and ontogenetic. Obesity, type II diabetes, atherosclerosis, cancer – all these diseases accompany the aging process and are associated with metabolic disorders. Some mechanisms for the development of such pathologies, for example, hormonal dysregulation, are realized only at the level of the body, however, at present we see that metabolic disorders manifest at the cellular level, and the mechanisms of the origin of «diseases» are also characteristic to some extent of cell populations. Modern scientific research confirms many of the assumptions by Dilman. Moreover, they are moving in the same direction, and therefore, despite the fact that more than 30 years have passed since the publication of the book, the ideas remain relevant.

Keywords: aging, age-related diseases, metabolic disorders, metabolism, calorie restriction, cell aging

The author declares no conflict of interest

Funding: The article is a part of the state assignment done by the Lomonosov Moscow State University, Part 2 (Fundamental Research) No. АААА-А16-116021660098-8.

For citation: Morgunova GV, Shilovsky GA, Khokhlov AN. Age-related metabolic disorders: from four models of medicine to cells. *Clin. Gerontol.* 2020; 26 (9-10): 17-20. DOI: 10.26347/1607-2499202009-10017-020.

**Г.В. Моргунова,
Г.А. Шиловский,
А.Н. Хохлов**

*Сектор эволюционной
цитogerонтологии,
биологический факультет,
Московский
государственный
университет имени
М.В. Ломоносова, Москва*

**Morgunova GV,
Shilovsky GA,
Khokhlov AN.**

*Evolutionary
Cytogerontology Sector,
Biology Department,
Lomonosov Moscow State
University, Moscow*

В июле этого года исполнилось бы 95 лет выдающемуся отечественному геронтологу Владимиру Михайловичу Дильману, автору замечательных книг, на которых выросло не одно поколение специалистов в области биологии старения, эндокринологов и онкологов. Работы В.М. Дильмана отличаются уникальным интегральным подходом. В обобщающей все его предыдущие труды книге он описал свою концепцию причин возникновения 10 «главных» неинфекционных болезней человека [1]. В.М. Дильман не только попытался объяснить, почему непросто дать четкие определения таким сложным понятиям, как «болезнь», «норма» и «старение», описал четыре основные модели медицины (и соответственно четыре разных подхода к вопросу возникновения болезней), охватил подавляющую часть самых разных теорий старения и рассмотрел их с разных позиций, но и попытался раскрыть взаимосвязь механизмов взаимопроникновения главных болезней, а также предложил принципы воздействия на эти болезни. Книга поражает глубиной познания автора в самых разных областях – от биохимии клетки до системной регуляции организма.

Наиболее интересной моделью для В.М. Дильмана была, безусловно, предложенная им онтогенетическая модель развития болезней [2-5], которая позволяет ответить на некоторые вопросы, на которые не могут ответить экологическая, генетическая и аккумуляционная модели. В рамках онтогенетической модели болезнью считается стойкое нарушение гомеостаза. На начальных этапах онтогенеза такие отклонения необходимы, чтобы произошли развитие и созревание организма, но эти отклонения не перестают действовать и после того, как организм стал зрелым, что в конечном итоге приводит к так называемым нормальным болезням (которые развиваются всегда) – климакс, гиперадаптоз, ожирение и его следствия, метаболическая иммунодепрессия, канкрофилия (предрасположенность к возникновению опухолей).

Несмотря на то что понятие онтогенеза имеет отношение только к организмам, в некотором роде все механизмы возникновения «болезней» характерны и для клеточных популяций. В наших исследованиях мы уже неоднократно показывали, что клеточная популяция «стационарно стареющих» клеток млекопитающих вымирает в соответствии с уравнением Гомпертца [6-8], по-

хожие результаты получают исследователи, работающие на бактериях [9] и дрожжах (хронологическая модель старения) [10]. Помимо этого, во всех указанных клетках происходит накопление биомаркеров старения, а также по истечении некоторого времени активируется/подавляется экспрессия важных, с точки зрения геронтологии, генов и белков, как и у старых организмов [9,11,12]. Если экологические, генетические и аккумуляционные механизмы развития «патологий» клетки довольно легко представить (воздействие pH среды, наличие мутаций у популяции клеток, накопление повреждений в ДНК со временем), то с онтогенетическими дело обстоит сложнее. Условными «онтогенетическими» механизмами можно назвать те механизмы, существующие у клеток, которые помогают расти их популяции, но которые в конечном итоге приводят клетку к возникновению «болезней» – накоплению липофусцина и ассоциированной со старением бета-галактозидазы, избыточной активации комплекса TOR (target of rapamycin) и ухудшению регуляторных свойств АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК, AMP-activated protein kinase). Ответственные за эти механизмы гены, как правило, входят в число высококонсервативных, потому что рост и развитие являются универсальными свойствами всех организмов и зародились еще у одноклеточных. Например, изначально активация комплекса TOR помогает клеточной популяции расти на богатой питательными веществами среде, но со временем такая активация приводит к развитию метаболических нарушений в клетках [13]. В наших исследованиях установлено, что в «стационарно старых» клетках повышается уровень транскрипции генов, связанных с аутофагией (*atg5*, *Map1lc3a* – кодирует белок LC3), АМПК и лактатдегидрогеназой. Похожий профиль экспрессии обнаруживается в «молодых» клетках, которые подвергаются воздействию стрессирующих факторов. Это свидетельствует о значительных нарушениях метаболизма у «старых» клеток, которые возникают под влиянием в первую очередь времени (которое Владимир Михайлович назвал «универсальным стрессором»).

В своей книге В.М. Дильман все время обращается к вопросу об ограничении питания [1]. Ограничение питания является на данный момент одним из доказанных способов профилактики «главных» болезней, так как имеет прямое

отношение к нарушению метаболизма глюкозы и липидов, а прогрессирование подобных нарушений приводит к развитию патологий – ожирению, снижению толерантности к углеводам, гиперинсулинемии, гиперлипидемии. Значительная часть информации о благоприятных последствиях ограничения питания была известна давно, и в книге В.М. Дильмана, написанной более 30 лет назад, все общие представления уже сформировались. Современная наука лишь углубляется в тонкие механизмы регуляции клеточных каскадов и изучение метаболизма клеток. По словам Lopez-Otin и соавт., в настоящее время «изучение метаболизма переживает свой ренессанс» [14]. Вся жизнь организма от рождения до смерти представляет собой сложную систему регулирования катаболических и анаболических реакций. По мнению В.М. Дильмана, после созревания регуляция таких реакций нарушается, и система, которая развивалась по четкому, заложенному генетически плану, оказывается брошенной на самотек. Нынешние представления о возникновении с возрастом нарушений протеолиза [15] и энергетического баланса [16] хорошо укладываются в концепцию В.М. Дильмана. Например, с возрастом происходит ухудшение функционирования АМРК, активно реагирующей на нехватку энергии и управляющей анаболическими и катаболическими реакциями [17]. Подобная активность проявляется как на уровне организма, так и на уровне отдельных клеток. Показано, что в мышцах регулирующее влияние АМРК ослабевает или ее ответная реакция оказывается неадекватной. Если раньше было очевидно лишь то, что снижение чувствительности к действию инсулина по мере старения начинается прежде всего с мышечной ткани [18], то теперь исследователи обнаруживают, что в основе этого механизма лежит нарушение адекватной работы АМРК в мышцах [19]. Стимулирование же этой киназы может помочь в борьбе с прогрессирующей инсулинорезистентностью.

Среди медикаментозных способов профилактики развития «главных» болезней В.М. Дильман рассматривает использование антидиабетических бигуанидов (фенформин, метформин). Так как диабет является одной из «главных» болезней и напрямую связан с метаболизмом глюкозы и липидов, то препараты от этой болезни могут оказаться геропротекторами [20]. В этом плане книга В.М. Дильмана остается актуаль-

ной, так как метформин снова приобрел большую популярность, о чем свидетельствуют такие проекты, как TAME (Targeting Aging with Metformin) [21]. В МКБ-11 старение формально признано болезнью, а это открывает перспективы для разработки новых лекарств [22], а также пересмотра уже имеющихся препаратов с целью обнаружения у них геропротекторных свойств [23]. Метформин стал перспективным потенциальным препаратом против старения, при этом он уже давно используется в клинике [24]. Владимир Михайлович назвал в своей книге старение «нормальной болезнью», теперь можно сказать, что его идея наконец-то смогла реализоваться.

Интересно, как В.М. Дильман объясняет проблему развития метаболических расстройств и ожирения в эволюционном аспекте. Некоторые авторы предполагают, что недоедание было свойственно нашим предкам [25]. Владимир Михайлович попытался объяснить это более подробно. Он не исключает, что в современной популяции людей произошел отбор по генетической предрасположенности к диабету типа 2 (по способности к накоплению жира). Раньше люди не доживали до патологических проявлений этого заболевания, тем более что оно не мешало размножаться, а высокая физическая активность и эпизодическое питание помогали предотвращать развитие болезни. Такое объяснение кажется правдоподобным, так как ожирение стало сегодня пандемией, потому что как развитые, так и развивающиеся страны больше не испытывают недостатка в продуктах и ведут малоподвижный образ жизни [26].

Таким образом, труд В.М. Дильмана и сейчас поражает своей актуальностью. Автору удалось построить очень продуманную и подкрепленную как многочисленными фактами, так и личными наблюдениями теорию. Все это делает книгу крайне важным опорным учебником для всех, кто посвятил себя геронтологии и гериатрии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина; 1987. 288 с. Dilman VM. [Four models of medicine]. Leningrad: Medicine; 1987. 288 p. Russian.
2. Dilman VM. Development, aging, and disease: a new rationale for an intervention strategy. Routledge; 1994. 383.
3. Dilman VM. Ontogenetic model of ageing and disease formation and mechanisms of natural selection. *J Theor Biol.* 1986; 118 (1): 73-81. DOI: 10.1016/S0022-5193(86)80009-1

4. Dilman VM. Three models of medicine: An integrated theory of aging and age-associated diseases. *Med Hypotheses*. 1984; 15 (2): 185-208. DOI: 10.1016/0306-9877(84)90124-5
5. Dilman VM, Revskoy SY, Golubev AG. Neuroendocrine-ontogenetic mechanism of aging: toward an integrated theory of aging. International review of neurobiology. Vol. 28. Smythies JR, Bradley RJ, editors. Academic Press. 1986; 89-156. DOI: 10.1016/S0074-7742(08)60107-5
6. Khokhlov AN, Morgunova GV, Klebanov AA. Demographic approaches to the study of aging on cell cultures. *Moscow Univ Biol Sci Bull*. 2019; 74 (4): 262-267. DOI: 10.3103/S0096392519040060
7. Morgunova GV, Karmushakov AF, Klebanov AA, et al. Studies into the effect of «mild» uncoupling with 2, 4-dinitrophenol on the growth of Chinese hamster cell culture and its subsequent dying out in the stationary phase. *Moscow Univ Biol Sci Bull*. 2019; 74 (3): 163-169. DOI: 10.3103/S0096392519030088
8. Morgunova GV, Klebanov AA. Impairment of the viability of transformed Chinese hamster cells in a nonsubcultured culture under the influence of exogenous oxidized guanoside is manifested only in the stationary phase of growth. *Moscow Univ Biol Sci Bull*. 2018; 73 (3): 124-129. DOI: 10.3103/S0096392518030136
9. Yang Y, Santos AL, Xu L, et al. Temporal scaling of aging as an adaptive strategy of *Escherichia coli*. *Sci Adv*. 2019; 5 (5): eaaw2069. DOI: 10.1126/sciadv.aaw2069
10. Garay E, Campos SE, de la Cruz JG, et al. High-resolution profiling of stationary-phase survival reveals yeast longevity factors and their genetic interactions. *PLoS Genet*. 2014; 10 (2): e1004168. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004168
11. Aging research in yeast. Breitenbach M, Jazwinski SM, Laun P, editors. Springer Science & Business Media; 2011. 365 p.
12. Khokhlov AN, Klebanov AA, Karmushakov AF, et al. Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: choosing the correct model system. *Moscow Univ Biol Sci Bull*. 2014; 69 (1): 10-14. DOI: 10.3103/S0096392514020035
13. Blagosklonny MV, Hall MN. Growth and aging: a common molecular mechanism. *Aging (Albany NY)*. 2009; 1 (4): 357-362. DOI: 10.18632/aging.100040
14. López-Otín C, Galluzzi L, Freije JM, et al. Metabolic control of longevity. *Cell*. 2016; 166 (4): 802-821. DOI: 10.1016/j.cell.2016.07.031
15. Korovila I, Hugo M, Castro JP, et al. Proteostasis, oxidative stress and aging. *Redox Biol*. 2017; 13: 550-567. DOI: 10.1016/j.redox.2017.07.008
16. Morgunova GV, Klebanov AA. Age-related AMP-activated protein kinase alterations: From cellular energetics to longevity. *Cell Biochem Funct*. 2019; 37 (3): 169-176. DOI: 10.1002/cbf.3384
17. Salminen A, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. *Ageing Re. Rev*. 2012; 11 (2): 230-241. DOI: 10.1016/j.arr.2011.12.005
18. Rabinowitz D, Klassen GA, Zierler KL. Effect of human growth hormone on muscle and adipose tissue metabolism in the forearm of man. *J Clin Invest*. 1965; 44 (1): 51-61.
19. Cokorinos EC, Delmore J, Reyes AR, et al. Activation of skeletal muscle AMPK promotes glucose disposal and glucose lowering in non-human primates and mice. *Cell Metab*. 2017; 25 (5): 1147-1159. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.010
20. Anisimov VN. Metformin for aging and cancer prevention. *Aging (Albany NY)*. 2010; 2 (11): 760-774. DOI: 10.18632/aging.100230
21. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, et al. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab*. 2016; 23 (6): 1060-1065. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.011
22. Opening the door to treating ageing as a disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6 (8): 587.
23. Soukas AA, Hao H, Wu L. Metformin as anti-aging therapy: is it for everyone? *Trends Endocrinol. Metab*. 2019; 30 (10): 745-755. DOI: 10.1016/j.tem.2019.07.015
24. Novelle MG, Ali A, Diñguez C, et al. Metformin: a hopeful promise in aging research. *CSH Perspec. Med*. 2016; 6 (3): a025932. DOI: 10.1101/cshperspect.a025932
25. Madeo F, Tavernarakis N, Kroemer G. Can autophagy promote longevity? *Na. Cell Biol*. 2010; 12 (9): 842-846. DOI: 10.1038/ncb0910-842
26. Fang C, Liang Y. Social disparities in body mass index (BMI) trajectories among Chinese adults in 1991-2011. *Int. Equity*. 2017; 16 (1): 146. DOI: 10.1186/s12939-017-0636-5

Поступила 18.05.2020

Принята к опубликованию 23.07.2020

Received 18.05.2020

Accepted 23.07.2020

Сведения об авторах

Моргунова Галина Васильевна – научный сотрудник сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 11923, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет МГУ. Тел.: 8 (495) 939-15-90. E-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru. ORCID: 0000-0002-5259-0861.

Шиловский Григорий Александрович – к. б. н., научный сотрудник отдела молекулярных основ онтогенеза НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40. Тел. 8 (495) 939-54-12. E-mail: gregory_sh@list.ru.

Хохлов Александр Николаевич – д. б. н., заведующий сектором эволюционной цитогеронтологии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет МГУ. Тел.: 8 (495) 939-15-90. E-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru. ORCID: 0000-0001-7454-7023.

About the authors

Galina V. Morgunova – Research Fellow, Evolutionary Cytogerontology Sector, Biology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. Tel.: +7 (495) 939-15-90, e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru. ORCID: 0000-0002-5259-0861.

Grigoriy A. Shilovsky – Ph. D. in Medicine, Research Fellow, Division of Ontogenesis Molecular Basis, Belozersky Institute of Physical-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. Tel.: +7 (495) 939-54-12, e-mail: gregory_sh@list.ru.

Alexander N. Khokhlov – Sc. D. in Biology, Head of the Evolutionary Cytogerontology Sector, Biology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. Tel.: +7 (495) 939-15-90, e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru. ORCID: 0000-0001-7454-7023.