

МНЕНИЕ

УДК 57.017.67+612.67+612.397.81

О холестериновой теории старения – 2022

А.Н. Хохлов 

*Сектор эволюционной цитогеронтологии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru*

Излагается точка зрения автора, согласно которой сформулированная еще в 80-х гг. прошлого века Ю.М. Лопухиным с соавторами холестериновая теория старения и смерти часто неправильно воспринимается в настоящее время многими биологами и медиками. Подчеркивается, что в этой теории во главу угла ставилась не общеизвестная роль холестерина (ХС) в процессах метаболизма, а его структурная роль в плазматической мембране клетки. Предполагалось, что увеличение микровязкости клеточной мембраны за счет накопления в ней ХС приводит к ухудшению поступления в клетку внешних сигналов и питательных веществ, а также к снижению активности мембранных ферментов. Это, по мнению авторов, и запускает возникновение «старческих» изменений клеток, тканей и органов, а потом и всего многоклеточного организма, что в конце концов приводит к увеличению вероятности его смерти, то есть к старению. При этом содержанию ХС (главным образом – считающегося особенно «плохим» ХС липопротеидов низкой плотности) в сыворотке отводилась лишь второстепенная роль, ибо его повышение совсем не обязательно, по мнению авторов концепции, ведет к неблагоприятным изменениям в организме. В настоящей работе кратко рассматривается эволюция представлений о возможной роли ХС в старении и формировании различной возрастной патологии – главным образом, сердечно-сосудистых заболеваний и ментальных расстройств. Анализируются экспериментальные данные о влиянии липосом, содержащих как обычный, так и окисленный ХС, на пролиферативную активность культивируемых клеток. Рассматриваются данные лонгитудинальных исследований, позволяющие полагать, что, как ни парадоксально, именно люди с повышенным содержанием ХС в плазме крови доживают до преклонного возраста. При этом потребление большого количества пищи, богатой ХС, может никак не влиять на здоровье некоторых пациентов. Отмечается, что целый ряд работ свидетельствует об отсутствии причинно-следственной связи между уровнем ХС в сыворотке и возникновением атеросклеротических изменений. Подчеркивается, что ХС является очень важным для нашего организма соединением, без которого невозможны клеточная пролиферация и, как следствие, нормальная регенерация. Отмечается непрерывно увеличивающееся количество данных о негативной роли статинов в формировании возрастной патологии – особенно у людей старших возрастных групп. Заключается, что в настоящее время становится очевидной необходимость существенного пересмотра (с использованием системного подхода) представлений о возможной роли ХС в старении, развитии атеросклероза и других возрастных заболеваний, включая деменции, вызванные различными причинами, в том числе и болезнь Альцгеймера.

Ключевые слова: старение, смерть, холестерин, сердечно-сосудистые заболевания, биомембраны, метаболизм, питание

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-2022-77-4-273-278

Летом 2022 г. я давал Первому медицинскому каналу интервью (<https://www.youtube.com/watch?v=qDudNipYIs0>) под названием «Как геронтологи изучают старение: есть ли шансы на победу?». В числе прочего был затронут вопрос о возможной роли холестерина (ХС) в старении и возникновении возрастной патологии (в частности, сердечно-сосудистых заболеваний). Я сказал, что распространенная точка зрения, согласно которой употребление в пищу большого количества пищи, содержащей ХС, приводит к повышению его содержания в сыворотке крови, что неминуе-

мо влечет за собой вред для нашего здоровья, не совсем верна. При этом я сослался на результаты Лейпцигского лонгитудинального исследования [1, 2]. В процессе многолетних наблюдений за его участниками выяснилось, что действительно у старых людей в среднем концентрация ХС в крови повышена (о чем свидетельствовали и данные многочисленных проведенных ранее поперечных исследований), однако она у них была значительно выше средней и в раннем возрасте. Таким образом, оказалось, что до преклонного возраста доживают как раз те обследуемые, у которых ХС

в крови изначально много, а вот те, у кого этот показатель снижен, умирают гораздо раньше. Это является классическим примером феномена дифференциальной смертности, которая во многих случаях приводит к некорректным выводам при поперечных геронтологических исследованиях.

Кроме того, в интервью я упомянул тот факт, что довольно часто потребление большого количества куриных яиц, богатых ХС, не приводит к появлению атеросклеротических бляшек и развитию сердечно-сосудистой патологии [3].

У ведущей Первого медицинского канала, которая брала у меня интервью, озвученные факты вызвали неоднозначную реакцию. Она сказала, что в течение многих лет врачи, являющиеся основными зрителями канала, объясняли своим пациентам, что они должны избегать потребления продуктов с высоким содержанием ХС, а теперь получается, что они все делали неправильно. Она предложила «смягчить» то, что я сказал, и сформулировать вывод, согласно которому ХС, как правило, вреден, но надо обязательно учитывать метаболические особенности конкретного человека.

В связи с вышеупомянутым, в настоящей дискуссионной статье мне хотелось бы кратко рассмотреть эволюцию представлений о возможной роли ХС в старении и формировании возрастной патологии, рассмотрев некоторые работы, авторы которых пришли к тем же выводам, что и я.

Еще в 80-х гг. прошлого века была опубликована монография «Холестериноз» Ю.М. Лопухина с коллегами [4], в одной из глав которой авторы изложили свою «холестериновую» теорию старения и естественной смерти. Авторы подчеркивали (см. главу 7 этой книги), что они на первый план выдвигают не общеизвестную роль ХС в процессах метаболизма как предшественника стероидных гормонов и желчных кислот, а его структурную роль в клеточной мембране клетки. Поэтому, по их мнению, задача поддержания холестеринového гомеостаза (который обеспечивается уравниванием потоков поступления и выведения стероидов из организма) сводится к поддержанию строго определенной его концентрации в плазматической мембране. Отмечалось, что накопление ХС в плазматической мембране (увеличение соотношения ХС/фосфолипиды) приводит к увеличению ее вязкости и, соответственно, к ухудшению способности к передаче внешних сигналов и поступлению питательных веществ внутрь клетки, а также к снижению активности различных мембранных ферментов. Если в раннем возрасте такие процессы служат сигналом к синтезу ДНК и делению клеток, в результате которого все показатели сбрасываются до исходных значений (без высоких показателей содержания ХС в плазматической мембране клеток их пролиферация — а, значит, и нормальные процессы регенерации тканей и органов — просто будут не-

возможны), то в старости, когда скорость обновления клеточной популяции сильно замедляется, они вызывают, как полагали Лопухин и его соавторы, «старческие» изменения клеток, а затем и тканей, органов и физиологических систем организма, что приводит к увеличению вероятности его смерти, т.е. к старению. Накоплению ХС в плазматической мембране клеток также способствует то обстоятельство, что в старости начинает расти содержание ХС в организме из-за снижения его расходования на стероидогенез. Авторы подчеркивали, что предлагаемая ими гипотеза старения и смерти принципиально отличается от других концепций тем, что она рассматривает в качестве ведущего фактора в механизме старения повышение вязкости плазматической мембраны, т.е. это физическая гипотеза (в отличие от большинства других, являющихся химическими, ибо речь в них идет о нарушениях структуры и функции отдельных молекул, участвующих в биологических процессах).

Необходимо заметить, что характер влияния ХС на клетки в эксперименте зависит от того, какие его модификации используются, а также от того, на каких конкретно клеточных культурах проводятся исследования. В конце 80-х гг. прошлого века мы изучали влияние липосом, содержащих ХС и 7-кетоХС на образование колоний культивируемыми клетками китайского хомячка линии B11-dii FAF28 [5, 6]. Оказалось, что липосомы, в которых 25% ХС было заменено на 7-кетоХС, полностью подавляют колониеобразование, в то время как способность к образованию колоний клеток, на которые действовали липосомами, не содержащими окисленного ХС, снижалась лишь на 90%. При этом в последнем случае происходило перераспределение колоний по классам: в классе с наибольшим размером колоний («256 и более клеток») их количество сильно снижалось, а колонии «перетекали» в два соседних класса с меньшими размерами («199–255 клеток» и «128–191 клетка»). Мы предположили, что корреляция между концентрацией ХС (или его окисленных производных) в плазматической мембране клетки и ее пролиферативной активностью является двунаправленной: изменение любого из этих показателей влечет за собой изменение другого.

В одной из появившихся в то время публикаций [7] ее автор, Г. Каунитц, отмечал, что «липидная теория», согласно которой ХС является ведущим фактором в развитии атеросклероза, противоречит эволюционному принципу «телеономии»: продолжающиеся длительное время метаболические процессы должны иметь полезные для вида последствия. Кроме того, ХС — это соединение, совершенно необходимое для функционирования живого организма, ибо он не только используется для построения мембран вновь образующихся клеток, но и является предше-

ственным стероидных гормонов, витамина Д и др. Автор подчеркнул, что имевшиеся на то время сведения о корреляции между уровнем ХС в сыворотке и выраженностью атеросклеротических изменений (базирувавшиеся, в частности, на результатах экспериментов по кормлению животных пищей, богатой ХС, а также на данных о нарушении функционирования сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией) не подтверждали правоту сторонников «липидной теории». По мнению Каунитца, корреляции не доказывают причинно-следственные связи: соответствие данных экспериментов на животных и результатов наблюдений за пациентами с гиперхолестеринемией совсем не очевидно. Автор предположил, что изменения содержания ХС отражают функционирование некоего адаптивного механизма. По его мнению, эта идея поддерживается: 1) «нормальным» уровнем ХС на стадии ранних повреждений стенки аорты; 2) стабилизацией спирали ДНК при соответствующих концентрациях ХС; 3) положительным влиянием богатых ХС гранулем; 4) испытаниями диет с низким содержанием ХС; 5) наблюдениями, согласно которым пациенты, умирающие от ишемической болезни сердца (у них высокое содержание ХС в сыворотке) живут не меньше, чем люди, умирающие от других причин. Каунитц также подчеркнул, что данные исследований, посвященных препаратам, понижающим уровень ХС, по его мнению, достаточно трудно однозначно интерпретировать в силу их очевидной противоречивости. Автор заключил, что симптоматика изменений концентрации ХС в сыворотке при атеросклерозе позволяет считать их проявлениями феномена «адаптивного старения». Это, по его мнению, соответствует представлениям об механизмах эволюции.

Любопытно, что в одной из своих следующих публикаций (на мой взгляд, довольно провокационной) Г. Каунитц, основываясь на анализе обширных демографических данных, изложил свою идею [8] о том, что развитие ранних стадий атеросклероза является адаптивным процессом, который увеличивает среднюю ожидаемую продолжительность жизни пациентов. В связи с этим автор сформулировал весьма спекулятивную точку зрения, согласно которой определенные вирусы – особенно вирус герпеса человека – участвуют в развитии атеросклеротических изменений. Почти все люди приобретают вирус герпеса в детстве, и этот вирус, как ни парадоксально, может быть фактором увеличения ожидаемой продолжительности жизни. Каунитц ссылается на явления симбиоза и гормезиса, изучение которых, по его мнению, свидетельствует о частом положительном влиянии паразитов в небольших количествах на организм хозяина. И опять-таки он подчеркивает, что такие соображения вполне укладываются в наши представления об эволюции.

Публикации такого рода появлялись тогда регулярно (в частности, была развернута дискуссия о неочевидной роли холестериноза в развитии патологии желчного пузыря, а также других «функциональных болезней» [9]), однако на общепринятую в медицинской среде точку зрения, касающуюся роли ХС в развитии возрастных болезней, это не очень повлияло.

В 1996–1997 гг. я сделал пару докладов на международных геронтологических симпозиумах [10, 11] под названием «Холестериновая теория старения и смерти: попытка пересмотра», в которых попытался снова привлечь внимание коллег к данной проблеме. Кратко рассмотрев изложенную выше холестериную концепцию старения и смерти [4], я подчеркнул также следующие известные факты: 1) в неделящихся культивируемых клетках различной природы, претерпевающих так называемое «стационарное старение» (накопление в клетках вследствие ограничения их пролиферации различных повреждений, характерных для клеток состарившихся многоклеточных организмов [12–17]), ХС накапливается в плазматической мембране, повышая ее вязкость; 2) воздействие на «старые» клетки препаратов липосом, экстрагирующих ХС из клеточных мембран, приводит к их «омоложению»; 3) действие на быстро делящиеся трансформированные культивируемые клетки препаратами липосом, повышающими содержание ХС в клеточных мембранах, резко снижает их способность к пролиферации, т.е. делает их «старше» [4–6]. В заключение я отметил, что, по моему мнению, хотя изменения плазматической мембраны клеток играют очень важную роль в регуляции процессов старения на клеточном уровне, первичное «включение» этих процессов все-таки происходит на уровне хроматина (вернее, ДНК; если заменить «испорченные» белки или липиды можно достаточно легко молекулами, синтезированными *de novo*, повреждение главной матрицы во многих случаях может стать необратимым, даже при активно функционирующей системе репарации ДНК).

Надо сказать, что, как ни странно, опубликованные резюме этих докладов даже привлекли внимание главного редактора известного геронтологического журнала «Journal of Gerontology», который прислал мне письмо с предложением опубликовать в этом издании обзорно-дискуссионную статью на данную тему. К сожалению, до такой статьи у меня тогда руки не дошли, о чем я теперь сильно жалею.

В последующие годы интерес к цепочке «ХС – питание – атеросклероз – старение – возрастные болезни» волнообразно то затухал, то вновь возрастал, причем акцент в соответствующих публикациях смещался в сторону критики «стандартных» представлений о роли ХС в формировании возрастной патологии [18–20]. Особенно это ста-

ло заметным в последние годы, когда появилось большое количество публикаций о необходимости пересмотра причинно-следственных связей в данной цепочке [21–31]. В частности, все больше специалистов подчеркивает весьма вероятную негативную роль статинов (препаратов, направленных на снижение в организме концентрации ХС липопротеидов низкой плотности) в развитии возрастной патологии — особенно у людей старших возрастных групп [27, 31]. Впрочем, эта идея довольно четко была изложена уже в книге Лопухина и соавторов [4].

Интересно также отметить, что ряд данных, полученных южнокорейскими учеными [32], свидетельствует о том, что не общее содержание ХС у людей, а его вариабельность (от одного визита к врачу к другому) является фактором риска развития деменций, вызванных различными причинами, в том числе и болезни Альцгеймера.

Наиболее ярким противником идеи о «плохом» ХС и пользе статинов мне представляется Стивен Синатра, который еще в 2012 г. совместно с Джонни Боуденом опубликовал книгу под названием «The Great Cholesterol Myth» («Великий холестерин миф»), в которой постулировал пользу обогащенной жирами диеты для предотвращения многих возрастных болезней и подвергнул жесткой критике широко пропагандируемую пользу «низкого ХС». В 2022 г. вышла переработанная и дополненная версия этой книги [27]. К сожалению, в этом же году д-р Синатра умер.

Таким образом, как мне кажется, в настоящее время (в 2022 г.) со всей очевидностью назрела необходимость серьезного пересмотра наших представлений о «плохом» и «хорошем» ХС, а также

о его возможной роли в старении и формировании возрастных болезней (главным образом, сердечно-сосудистых). Я специально не стал в этой короткой дискуссионной статье останавливаться на популярных у врачей представлениях о том, что только ХС липопротеидов низкой плотности, обеспечивающий транспорт ХС из печени к тканям и органам (и соответственно, к составляющим их клеткам), является «плохим», а ХС липопротеидов высокой плотности, транспортирующий ХС обратно в печень, где он утилизируется и затем выводится из организма, — «хорошим». Анализ (часто критический) этих представлений можно найти в большом количестве соответствующих публикаций. Как, впрочем, и данные о роли клеточных рецепторов липопротеидов низкой плотности, за открытие которых Майкл Браун и Джозеф Голдштейн, занимавшиеся изучением семейной гиперхолестеринемии, получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1985 г. В любом случае, очевидно, что, несмотря на позицию, которую занимает в обсуждаемом вопросе конкретный ученый, он должен понимать, что системный подход [30] к анализу данной проблемы совершенно необходим и может нам помочь наконец-то продвинуться в вопросе о новых подходах к борьбе со старением, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ментальными расстройствами.

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ, ч. 2 (фундаментальные научные исследования, № 121032300215-6), без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ries W., Hunecke I., Reuter W., Sauer I. Objectives, organization, and results of the Leipzig longitudinal study // *Age Ageing*. 1985. Vol. 14. N 1. P. 30–36.
2. Busse A., Bischof J., Riedel-Heller S.G., Angermeyer M.C. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+) // *Brit. J. Psych.* 2003. Vol. 182. N 5. P. 449–454.
3. Kern Jr. F. Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day: mechanisms of adaptation // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 324. N 13. P. 896–899.
4. Lopukhin Y.M., Archakov A.I., Vladimirov Y.A., Kogan E.M. Cholesterosis: Cholesterol of biomembranes — theoretical and clinical aspects. N.Y.: Harwood, 1984. 382 pp.
5. Khokhlov A.N., Prokhorov L.Yu., Zakharova T.S., Ivanov A.S., Khalilov É.M., Archakov A.I. Effect of liposomes containing cholesterol for 7-ketocholesterol for colony-forming ability of cells in culture // *Bull. Exp. Biol. Med.* 1989. Vol. 108. N 3. P. 1324–1326.
6. Khokhlov A.N., Prokhorov L.Yu., Ivanov A.S., Archakov A.I. Effects of cholesterol- or 7-ketocholesterol-containing liposomes on colony-forming ability of cultured cells // *FEBS Letters*. 1991. Vol. 290. N 1–2. P. 171–172.
7. Kaunitz H. Adaptive changes in aging and arteriosclerosis — role of cholesterol // *Mech. Ageing Develop.* 1988. Vol. 44. N 1. P. 35–43.
8. Kaunitz H. Virally induced arteriosclerosis: Increased life expectancy? // *Med. Hypotheses*. 1995. Vol. 45. N 4. P. 335–338.
9. Jacyna M.R., Bouchier I.A.D. Cholesterosis: a physical cause of “functional” disorder // *Brit. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1987. Vol. 295. N 6599. P. 619.
10. Khokhlov A.N., Shvedova O.V. Once again on the cholesterol theory of aging and death: An attempt of reappraisal (Twenty-sixth annual meeting — American Aging Association. Eleventh annual meeting — American College of Clinical Gerontology) // *Age*. 1996. Vol. 19. N 4. P. 147–173.
11. Khokhlov A.N. The cholesterol theory of aging and death: an attempt of reappraisal // 16th Congress of the International Association of Gerontology (August 19–23, 1997, Adelaide, South Australia) — *Aging Beyond 2000: One World One Future. Book of Abstracts*. 1997 World Congress of Gerontology, Incorporated, 1997. P. 561.
12. Khokhlov A.N. The immortality of the germ line: the neverending story // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2019. Vol. 74. N 4. P. 189–193.

13. Morgunova G.V., Karmushakov A.F., Klebanov A.A., Khokhlov A.N. 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. Vol. 74. N 3. P. 163–169.
14. Khokhlov A.N., Morgunova G.V., Klebanov A.A. Demographic approaches to the study of aging on cell cultures // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2019. Vol. 74. N 4. P. 262–267.
15. Morgunova G.V., Shilovsky G.A., Khokhlov A.N. Effect of caloric restriction on aging: Fixing the problems of nutrient sensing in postmitotic cells? // *Biochemistry (Mosc.)*. 2021. Vol. 86. N 10. P. 1352–1367.
16. Khokhlov A.N. Reflections of a pessimistic gerontologist or why we still do not live 1000 years // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2021. Vol. 76. N 4. P. 223–227.
17. Morgunova G.V., Khokhlov A.N. Signs of similarities and differences in cellular models of aging: A scoping review // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2022. Vol. 77. N 3. P. 139–146.
18. de Grey A.D.N.J. The mitochondrial free radical theory of aging (*Molecular Biology Intelligence*. Vol. 9). Austin, TX: R.G. Landes Co., 1999. 212 pp.
19. Eastwood M. The great cholesterol myth: unfortunate consequences of Brown and Goldstein’s mistake // *QJM*. 2012. Vol. 105. N 2. P. 214.
20. Postmus I., Deelen J., Sedaghat S., Trompet S., De Craen A.J., Heijmans B.T., Franco O.H., Hofman A., Dehghan A., Slagboom P.E., Westendorp R.G. LDL cholesterol still a problem in old age? A Mendelian randomization study // *Int. J. Epidemiol.* 2015. Vol. 44. N 2. P. 604–612.
21. Neculita C.S., McKay R. The institutionalisation and deinstitutionalisation of the cholesterol theory // *Transnatl. Corp. Rev.* 2020. Vol. 12. N 2. P. 173–192.
22. Mc Auley M.T. Effects of obesity on cholesterol metabolism and its implications for healthy ageing // *Nutr. Res. Rev.* 2020. Vol. 33. N 1. P. 121–133.
23. Morgan A.E., Mc Auley M.T. Cholesterol homeostasis: An *in silico* investigation into how aging disrupts its key hepatic regulatory mechanisms // *Biology (Basel)*. 2020. Vol. 9. N 10: 314.
24. Sittiwet C., Simonen P., Gylling H., Strandberg T.E. Mortality and cholesterol metabolism in subjects aged 75 years and older: the Helsinki Businessmen study // *J. Am. Ger. Soc.* 2020. Vol. 68. N 2. P. 281–287.
25. Maihofer A.X., Shadyab A.H., Wild R.A., LaCroix A.Z. Associations between serum levels of cholesterol and survival to age 90 in postmenopausal women // *J. Am. Ger. Soc.* 2020. Vol. 68. N 2. P. 288–296.
26. Orkaby A.R. The highs and lows of cholesterol: A paradox of healthy aging? // *J. Am. Ger. Soc.* 2020. Vol. 68. N 2. P. 236–237.
27. Bowden J., Sinatra S.T. The great cholesterol myth, revised and expanded: Why lowering your cholesterol won’t prevent heart disease—and the statin-free plan that will. Fair Winds Press, 2020. 384 pp.
28. Anzai T., Grandinetti A., Katz A.R., Hurwitz E.L., Wu Y.Y., Masaki K. 2021. Paradoxical association between atrial fibrillation/flutter and high cholesterol over age 75 years: The Kuakini Honolulu Heart Program and Honolulu-Asia Aging Study // *J. Electrocardiol.* 2021. Vol. 65. P. 37–44.
29. Chee W.Y., Kurahashi Y., Kim J., Miura K., Okuzaki D., Ishitani T., Kajiura K., Nada S., Okano H., Okada M. β -catenin-promoted cholesterol metabolism protects against cellular senescence in naked mole-rat cells // *Commun. Biol.* 2021. Vol. 4. N 1: 357.
30. Mc Auley M.T. Aging and cholesterol metabolism // *Encyclopedia of Gerontology and Population Aging*. Cham: Springer International Publishing, 2022. P. 220–225.
31. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Холестерин, его биологическое значение. Атеросклероз. Статинотерапия (Часть 1) // *Сиб. ж. клин. эксп. мед.* 2022. Т. 37. N 1. С. 27–35.
32. Chung H.S., Lee J.S., Kim J.A., Roh E., Lee Y.B., Hong S.H., Kim N.H., Yoo H.J., Seo J.A., Kim S.G., Kim N.H., Baik S.H., Choi K.M. Variability in total cholesterol concentration is associated with the risk of dementia: A nationwide population-based cohort study // *Front. Neurol.* 2019. Vol. 10: 441.

Поступила в редакцию 20.08.2022

После доработки 29.09.2022

Принята в печать 11.10.2022

OPINION ARTICLE

On the cholesterol theory of aging – 2022

A.N. Khokhlov 

*Evolutionary Cyto gerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University,
1–12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia*

**e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru*

The author’s point of view is presented, according to which, formulated back in the 80s of the last century by Yu.M. Lopukhin et al., the cholesterol theory of aging and death is now often misunderstood by many biologists and physicians. It is emphasized that this theory prioritized not the well-known role of cholesterol (CS) in metabolic processes, but its structural role in the plasma membrane of the cell. It was assumed that an increase in the microviscosity of the cell membrane due to the accumulation of CS in it leads to a deterioration in the transfer of external signals and nutrients to the cell, as well as to a decrease in the activity of membrane enzymes. This, according to the authors, triggers the occurrence of “senile” changes in cells, tissues and

organs, and then in the entire multicellular organism, which ultimately leads to an increase in the probability of its death, that is, to aging. At the same time, the content of CS (mainly, of considered to be especially “bad” CS of low density lipoproteins) in serum was assigned only a minor role, because its increase is not at all necessary, according to the authors of the concept, leads to adverse changes in the body. This paper briefly discusses the evolution of ideas about the possible role of CS in aging and the development of various age-related pathologies, mainly cardiovascular diseases and mental disorders. Experimental data on the effect of liposomes containing both normal and oxidized CS on the proliferative activity of cultured cells are analyzed. The data of longitudinal studies are considered, suggesting that, paradoxically, it is people with elevated levels of CS in the blood plasma who live to an advanced age. At the same time, the consumption of large amounts of food rich in CS may not affect the health of some patients. It is noted that a number of studies indicate the absence of a causal relationship between the level of CS in serum and the occurrence of atherosclerotic changes. It is emphasized that CS is a very important compound for our body, without which cell proliferation and, as a result, normal regeneration are impossible. It is noted that there is a continuously increasing amount of data on the negative role of statins in the formation of age-related pathology, especially in people of older age groups. It is concluded that at present it becomes obvious that there is a need for a significant reappraisal (using the systems approach) of ideas about the possible role of CS in aging, the development of atherosclerosis and other age-related diseases, as well as dementias due to various causes, including Alzheimer’s disease.

Keywords: *aging, death, cholesterol, cardiovascular diseases, biomembranes, metabolism, diet*

Funding: This work was performed under the state assignment of Moscow State University, project number 121032300215-6.

Сведения об авторе

Хохлов Александр Николаевич — докт. биол. наук, зав. сектором эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7454-7023>