

УДК 616-056.5

## ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ АУТОФАГИИ У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ И ВОЗРАСТА

<sup>1,2</sup>Тхакушинов И.А., <sup>1,2</sup>Лысенков С.П.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», Майкоп;

<sup>2</sup>ООО «Центр Здоровье», Майкоп, e-mail: ibragimdrdautov@mail.ru

Исследована активность маркера аутофагии Beclin-1 (беклин) у 50 женщин разных возрастов (28–68 лет) и веса. В результате проведенного исследования установлена сильная вариабельность показателя аутофагии. Выявлено наличие положительных корреляционных связей между концентрацией беклина и массой тела в молодом возрасте; между беклином и возрастом в группе пожилых. Также выявлены корреляционные связи между концентрацией Beclin-1 и отдельными показателями клинического анализа крови: у женщин среднего возраста – между беклином и гемоглобином ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и эозинофилами ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,01$ ); у женщин пожилого возраста выявлена отрицательная корреляционная связь с количеством моноцитов ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень беклина-1 находился в обратной корреляционной зависимости у лиц с нормальным весом с концентрацией гемоглобина ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,01$ ), количеством эритроцитов ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,01$ ) и в прямой зависимости с количеством эозинофилов ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ). У женщин с ожирением выявлена прямая корреляционная связь только с количеством эозинофилов ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ). В молодом возрасте выявлена отрицательная корреляционная связь с концентрацией липопротеидов высокой плотности ЛПВП. Система регуляции аутофагии является многоуровневой и не ограничивается исследуемыми факторами.

**Ключевые слова:** аутофагия, женщины, Beclin-1, масса тела, возраст, липидный обмен

## FEATURES OF AUTOPHAGY ACTIVITY IN WOMEN DEPENDING ON WEIGHT AND AGE

<sup>1,2</sup>Tkhakushinov I.A., <sup>1,2</sup>Lysenkov S.P.

<sup>1</sup>Maykop State Technological University, Maykop;

<sup>2</sup>LLC «Center Health», Maykop, e-mail: ibragimdrdautov@mail.ru

The activity of the autophagy marker Beclin-1 (beclin) was studied in 50 women of different ages (28-68 years) and weight. As a result of the study, a strong variability of the autophagy index was established. The presence of positive correlations between the concentration of beclin and body weight at a young age; between beclin and age in the elderly group was revealed. Also, correlations were revealed between the concentration of Beclin-1 and individual indicators of clinical blood tests in middle-aged women – between beclin and haemoglobin ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ) and eosinophils ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,01$ ); elderly women showed a negative correlation with the number of monocytes ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ). Beclin-1 level was inversely correlated in individuals with normal weight with haemoglobin concentration ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,01$ ), erythrocytes ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,01$ ) and in a straight-line dependence with the number of eosinophils ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ). In obese women, a direct correlation was found only with the number of eosinophils ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ). At a young age, a negative correlation was found with the concentration of high-density lipoprotein HDL. The autophagy regulation system is multilevel and is not limited to the studied factors.

**Keywords:** autophagy, women, Beclin-1, body weight, age, lipid metabolism

Аутофагия – один из мощнейших физиологических процессов, поддерживающих гомеостаз клетки [1]. В первую очередь аутофагия нейтрализует вещества и соединения, образующиеся в результате окислительного стресса [2]. В условиях развития различных форм патологии аутофагия оказывает защитное действие [3–5]. Для оценки активности процесса аутофагии используются различные маркеры [6], в частности белок Beclin-1. Однако для правильной трактовки результатов необходимы знания о поведении этих маркеров в физиологических условиях у лиц с различной массой, разного пола, характера питания и др. Получение таких данных позволяет оценивать процесс аутофагии при физиологических и патологических состояниях и, возможно, влиять на него.

Цель работы – установить особенности уровня маркера аутофагии Beclin-1 у женщин с различным весом и возрастом.

## Материалы и методы исследования

Результаты были получены на 50 женщинах в возрасте от 28 до 68 лет, проходивших комплексную оздоровительную программу на базе клиники «Центр Здоровье» в г. Майкопе. Обследуемым проводили общеклиническое обследование (жалобы, сбор анамнеза, физикальное обследование, антропометрия), клинический и биохимический анализы крови (общий холестерин – ОХ, липопротеиды высокой плотности – ЛПВП, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП, триглицериды – ТГ), определение показателей состава тела (мышечной массы – М.М., тощей массы – Т.М., жировой массы – Ж.М., общей воды тела – ОБТ, внеклеточной воды – Внеч. В., внутриклеточной воды – Внут. В.) импедансометрическим способом на аппарате Medi Ld (France) с помощью программ

ного обеспечения EIS-ESTECK (США). Вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по Кетле: отношение массы тела (кг) к росту (м<sup>2</sup>). Ожирение диагностировалось при ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>. В качестве показателя активности процесса аутофагии был выбран маркер Beclin-1 (беклин-1). Забор крови производился утром натощак. Исследование сыворотки крови на содержание фермента Beclin-1 проводили при помощи тест-наборов «Cloud-Clone Corp» (USA), методом ИФА на аппарате «CLARIOstar-plus» BMG LABTECH (Germany). Концентрация маркера выражалась в пг/мл.

Обследуемые были разделены на возрастные группы, согласно рекомендациям ВОЗ: молодой возраст от 18 до 44 (n = 10), средний возраст от 44 до 60 лет (n = 28) и пожилой возраст от 60 до 75 лет (n = 12).

Обработка цифровых данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSSStatistics (26.0). Для характеристики статистического ряда использовалась описательная статистика (процентили 5–95%) с вычислением медианы, среднего значения, ошибки средней, минимального и максимального значения. Для сравнения средних значений использо-

вали непараметрический критерий Манна – Уитни. В целях выявления связей между исследуемыми параметрами использовался корреляционный анализ по Пирсону. Связь считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Показатели беклина-1 отличались высокой вариабельностью, не вписывающейся в нормальное распределение. Разброс показателей в разных возрастных группах составил от 4,7 пг/мл до 216,6 пг/мл в межпроцентильном интервале 5–95% (табл. 1). При этом среднее значение в общей группе составило 59,2 пг/мл; медиана 44,3 пг/мл. Сравнительный непараметрический анализ показателей концентрации беклина-1 между возрастными группами в зависимости от возраста (табл. 1) не выявил статистических различий.

Аналогичный анализ был проведен у женщин с различной массой (табл. 2).

Предпринятый анализ также не выявил достоверных различий между сравниваемыми группами, что послужило мотивом провести корреляционный анализ (табл. 3) между исследуемыми параметрами.

**Таблица 1**

Сравнительный анализ показателей беклина в зависимости от возраста

Исследуемые группы/возраст	М ср.	$\sigma$	$m_0$	Медиана	Min	Max	P
1. Молодой (n = 10)	51,9	39,8	12,58	43,71	4,71	107,43	P <sub>1-2</sub> = 0,53 P <sub>1-3</sub> = 0,85 P <sub>2-3</sub> = 0,69
2. Средний (n = 28)	63,32	51,66	9,76	45,79	12,9	216,62	
3. Пожилой (n = 12)	55,94	56,84	16,4	37,55	6,47	176,49	

**Таблица 2**

Сравнительный анализ уровня беклина в зависимости от массы тела

Исследуемые группы	М ср.	$\sigma$	$m_0$	Медиана	Min	Max	P
1. Нормальный вес (n = 19)	53,58	53,44	12,26	36,26	4,71	216,62	P <sub>1-2</sub> = 0,53
2. Ожирение (n = 31)	62,75	48,5	8,71	51,59	6,47	215,44	

**Таблица 3**

Корреляционный анализ между показателями состава тела и беклином в различных возрастных группах

Исследуемые группы/возраст	Коэффициент корреляции								
	Возраст	Вес	ИМТ	М. М.	Т. М.	Ж. М.	ОВТ	Внек. В.	Внут. В.
1. Вся группа (n = 50)	0,06	-0,09	-0,07	0,06	0,06	-0,08	0,06	-0,03	0,11
2. Молодой (n = 10)	0,12	0,63*	0,63*	0,06	0,06	0,54	0,06	-0,12	0,1
3. Средний (n = 28)	-0,05	-0,25	-0,22	0,11	0,11	-0,24	0,11	-0,05	0,2
4. Пожилой (n = 12)	0,57*	-0,05	-0,05	-0,05	-0,05	0,03	-0,05	-0,00	-0,07

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; М.М. – мышечная масса; Т.М. – тощая масса; Ж.М. – жировая масса; ОВТ – общая вода тела; Внек. В. – внеклеточная вода; Внут. В. – внутриклеточная вода.

\* – достоверность коэффициента корреляции  $p < 0,05$ .

Данный анализ показал, что существует средняя положительная корреляционная связь в группе молодого возраста между весом (рис. 1), ИМТ и беклином ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ), а в группе пожилого возраста между возрастом и беклином ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 3). Эти данные представляют особый интерес, так как свидетельствуют о том, что у исследуемых женщин в пожилом возрасте (60 и более лет) активность процесса аутофагии находится в прямой зависимости от возраста после достижения возрастного рубежа в 60 лет.

Представляло интерес исследовать возможные корреляционные взаимосвязи уровня беклина-1 с показателями клинического анализа крови (табл. 4).

При анализе данных были выявлены достоверные отрицательные корреляционные

связи между уровнем показателей гемоглобина и беклина во всей группе ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,05$ ) и в группе среднего возраста ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Такие же отрицательные корреляционные связи были выявлены между концентрацией моноцитов и беклином в пожилом возрасте ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ). Высокodостоверные положительные корреляционные связи выявлялись между уровнем эозинофилов и беклином в общей группе ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,01$ ) и у обследованных женщин среднего возраста ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 4). Показатель «индекс интоксикации» оказался вне зависимости от концентрации беклина-1.

Более значимые корреляционные связи между уровнем беклина и показателями клинического анализа крови были выявлены в группах различной массы (табл. 5).

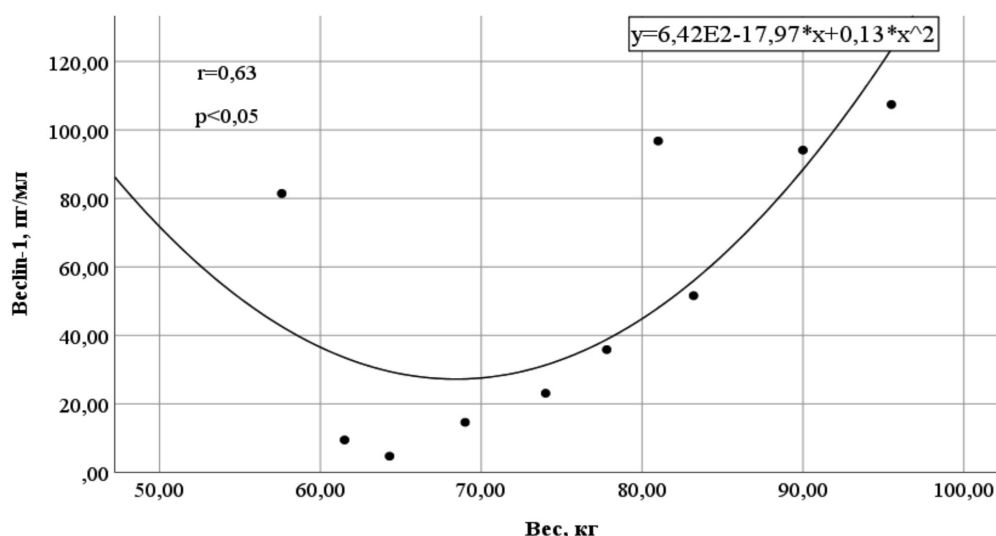


Рис. 1. График корреляционной зависимости между весом и концентрацией беклина в молодом возрасте

Таблица 4

Корреляционная зависимость между уровнем беклина и показателями клинического анализа крови

Исследуемые группы/ возраст	Коэффициент корреляции									
	Эр.	Гем.	Лейк.	Баз.	Эоз.	Нейт.	Лимф.	Мон.	СОЭ	ИИ
1. Вся группа (n = 50)	-0,23	-0,25*	-0,09	0,04	0,53**	-0,09	0,03	-0,14	-0,02	0,11
2. Молодой (n = 10)	-0,35	-0,27	0,09	-0,52	0,36	0,52	-0,35	-0,52	-0,24	0,33
3. Средний (n = 28)	-0,23	-0,34 *	-0,15	0,34	0,71**	-0,21	-0,00	0,22	-0,00	0,27
4. Пожилой (n = 12)	-0,23	0,08	-0,11	-0,36	0,04	-0,08	-0,25	-0,59 *	-0,07	-0,41

Примечание. Эр. – эритроциты; Гем. – гемоглобин; Лейк. – лейкоциты; Баз. – базофилы; Эоз. – эозинофилы; Нейт. – нейтрофилы; Лимф. – лимфоциты; Мон. – моноциты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ИИ – индекс интоксикации.

\* – достоверность коэффициента корреляции  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверность коэффициента корреляции  $p < 0,01$ .

**Таблица 5**

Корреляционные связи между показателями крови и уровнем беклина у лиц с различной массой

Исследуемые группы	Коэффициент корреляции									
	Эр.	Гем.	Лейк.	Баз.	Эоз.	Нейт.	Лимф.	Мон.	СОЭ	ИИ
1. Нормальный вес (n = 19)	-0,68**	-0,55**	0,03	0,00	0,48*	0,26	-0,28	-0,24	0,18	0,25
2. Ожирение (n = 31)	0,01	-0,03	-0,18	0,07	0,58**	-0,3	0,2	-0,05	-0,11	0,03

Примечание. Эр. – эритроциты; Гем. – гемоглобин; Лейк. – лейкоциты; Баз. – базофилы; Эоз. – эозинофилы; Нейт. – нейтрофилы; Лимф. – лимфоциты; Мон. – моноциты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ИИ – индекс интоксикации.

\* – достоверность коэффициента корреляции  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверность коэффициента корреляции  $p < 0,01$ .

**Таблица 6**

Корреляционный анализ между показателями липидного спектра и уровнем беклина в различных возрастных группах

Возрастные группы/возраст	Коэффициент корреляции			
	ЛПНП	ЛПВП	Общий холестерин	Триглицериды
1. Вся группа (n = 50)	0,11	-0,03	0,14	-0,1
2. Молодой (n = 10)	0,33	-0,6*	-0,03	0,21
3. Средний (n = 28)	0,27	0,15	0,27	-0,15
4. Пожилой (n = 12)	-0,41	0,00	-0,32	-0,14

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

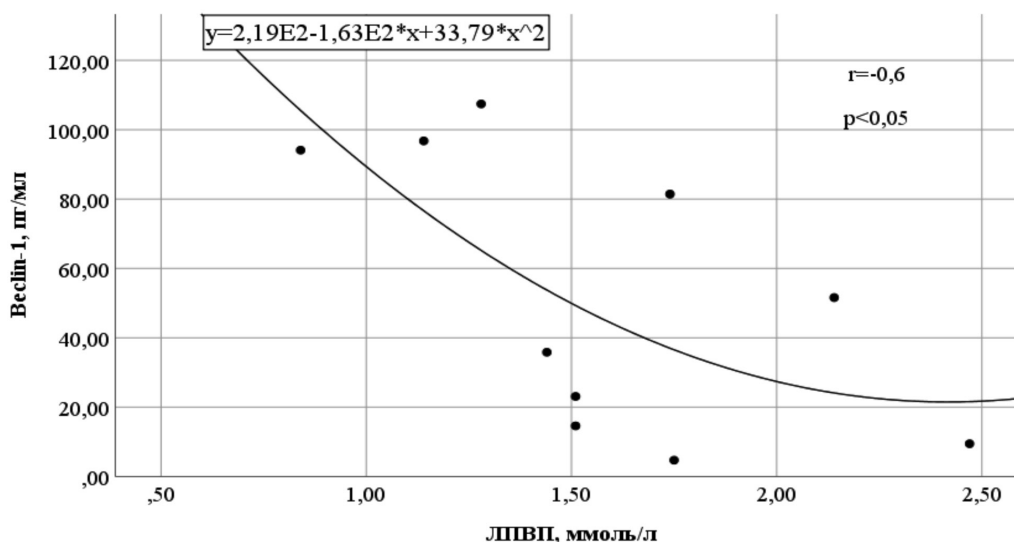


Рис. 2. График корреляционной зависимости между ЛПВП и беклином в молодом возрасте

У лиц с нормальным весом наблюдалась средняя отрицательная корреляционная связь между количеством эритроцитов ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,01$ ), концентрацией гемоглобина ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,01$ ) и беклином и положительная достоверная связь между количеством эозинофилов ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) и беклином. В группе лиц с ожирением выявилась высоко достоверная положительная корреляционная связь между количеством

эозинофилов ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ) и концентрацией беклина (табл. 5).

Корреляционный анализ между уровнем беклина и показателями липидного спектра выявил следующие корреляционные связи (табл. 6).

Отрицательная корреляционная связь средней силы (рис. 2) была выявлена только в молодом возрасте между ЛПВП ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ) и беклином (табл. 6).

Таблица 7

Корреляционный анализ между показателями липидного спектра и беклина у лиц с разной массой.

Исследуемые группы	Коэффициент корреляции			
	ЛПНП	ЛПВП	Общий холестерин	Триглицериды
1. Нормальный вес (n = 19)	0,25	0,05	0,33	-0,1
2. Ожирение (n = 31)	0,03	-0,07	0,05	-0,2

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица 8

Корреляционный анализ между показателями состава тела и уровнем беклина у женщин различной массы

Группы	Коэффициент корреляции								
	Возраст	Вес	ИМТ	М. М.	Т. М.	Ж. М.	ОВТ	Внек. В.	Внут. В.
1. Нормальный вес (n = 19)	0,24	-0,01	0,07	0,1	0,1	0,24	0,1	0,08	0,04
2. Ожирение (n = 31)	-0,15	-0,26	-0,24	0,07	0,07	-0,2	0,07	-0,07	-0,15

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; М.М. – мышечная масса; Т.М. – тощая масса; Ж.М. – жировая масса; ОВТ – общая вода тела; Внек. В. – внеклеточная вода; Внут. В. – внутриклеточная вода.

Эта закономерность прослеживалась у женщин с концентрацией ЛПВП в интервале 1,14 ммоль/л – 2,47 ммоль/л (М ср.  $\pm$   $m_0$  = 1,58  $\pm$  0,14 ммоль/л). Указанный интервал показателей ЛПВП лежит в пределах физиологической нормы и оказался в большей степени связан именно с возрастом, но не с массой тела, о чем свидетельствуют данные табл. 7.

Как видно из табл. 7, корреляционной связи между уровнем беклина и показателями липидного спектра у лиц различной массы выявлено не было.

Далее был проведен корреляционный анализ показателей компонентов состава тела и концентрацией беклина в зависимости от массы тела (табл. 8).

Как видно из табл. 8, корреляционная связь ни по одному из исследуемых параметров выявлена не была.

### Заключение

Как показал анализ полученных данных, концентрация беклина имела существенный разброс в межперцентильном интервале 5–95% и варьировала от минимальных значений в 4,7 пг/мл до 216,6 пг/мл. Наличие подобного разброса может свидетельствовать о том, что на активность данного фермента могут оказывать влияние многочисленные факторы. Попытка установить закономерности активности Beclin-1 с помощью сравнения среднестатистических значений не дала результатов, однако корреляционный анализ показал на-

личие множественных достоверных связей, представляющих интерес для дальнейшего изучения. Логическим этапом исследования было сопоставление уровня маркера с массой тела, но у лиц разных возрастных категорий. Были получены интересные результаты, подтверждающие наличие умеренной прямой достоверной корреляционной связи у лиц молодого возраста между весом, индексом массы тела и беклином ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ), а в группе пожилых пациентов – между возрастом и беклином ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ). В первом случае увеличение активности беклина по мере увеличения массы тела можно объяснить, вероятно, несколькими факторами: наращиванием мышечной массы, в которой наиболее активно происходит процесс аутофагии [7–9], увеличением жировой массы в этот возрастной период и повышением ее провоспалительного потенциала, совершенством в этом возрасте механизмов аутофагии. Отсутствие корреляционных связей у лиц среднего возраста, по всей вероятности, как раз свидетельствует о рассогласованности уже на этом этапе механизмов аутофагии. Однако повышение активности беклина-1 ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ) в группе пожилых лиц требует отдельного изучения и объяснения. Этот факт входит в некоторое противоречие с данными экспериментов на крысах [10], свидетельствующих об обратной зависимости. Многие исследователи отмечают усиление в этом возрасте образование различных радикалов, которые являются

триггером процесса аутофагии. Эта активация в наших наблюдениях больше была связана с возрастом и в меньшей степени с массой. Возможно, это связано с другими механизмами, а именно с активацией процесса саркопении в пожилом возрасте [10]. Если принять тот факт, что явление аутофагии и апоптоза происходят в богатых митохондриями органах и тканях, к которым относится мышечная, то такое предположение выглядит вполне логично. В то же время оказались положительно связаны количество эозинофилов с уровнем беклина у лиц с нормальной массой и ожирением, особенно в среднем возрасте, и отрицательно с уровнем гемоглобина ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,01$ ) и количеством эритроцитов ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,01$ ) у лиц с нормальным весом. У лиц среднего возраста, независимо от веса, выявлялась отрицательная ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ) корреляционная связь между уровнем гемоглобина и уровнем беклина. Возможно, что железо гемоглобина использовалось в реакции оксидативного стресса на этапах его высокой активности. С другой стороны, снижение уровня гемоглобина на фоне повышения беклина могло быть следствием протекания в доклимактерическом периоде у женщин физиологического цикла с активацией апоптоза и аутофагии.

Одной из особенностей соотношения между беклином и ЛПВП в молодом возрасте является обратная корреляционная зависимость между ЛПВП и уровнем беклина ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ). Средние концентрации беклина ( $51,9 \pm 12,5$  пг/мл) находились в обратной зависимости в этом диапазоне ( $4,7$ – $107,4$  пг/мл) с оптимальным уровнем ЛПВП ( $1,58 \pm 0,14$  ммоль/л). Эта зависимость не прослеживается, если взять за основу массу тела. Следовательно, с определенной долей вероятности можно допустить то, что доминирующим фактором, определяющим соотношение уровня беклина и ЛПВП, является возраст.

Проведенное исследование позволило сделать несколько выводов.

1. Активность фермента Bcl-1 у женщин характеризуется высокой вариабельностью, зависящей от соотношения комплекса факторов: возраста, массы тела, клинических и биохимических параметров крови.

2. Особенностью активности Bcl-1 в различных возрастных группах является наличие положительных корреляционных связей между уровнем беклина и массой тела, ИМТ в молодом возраст-

те и между уровнем беклина и возрастом в группе пожилых.

3. Особенностью соотношения уровня беклина и исследуемых параметров является наличие в среднем возрасте положительной корреляционной связи беклина с количеством эозинофилов и отрицательной с концентрацией гемоглобина; в пожилом возрасте наличие отрицательной корреляционной связи с количеством моноцитов; отрицательной связи с количеством эритроцитов и гемоглобина у лиц с нормальным весом и положительной с количеством эозинофилов в группах с нормальным весом и ожирением.

4. В молодом возрасте у женщин выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией беклина и ЛПВП, при этом уровень ЛПВП оставался в пределах физиологических колебаний.

### Список литературы

1. Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Мартинович Г.Г., Кандалицева Н.В., Меньшикова Е.Б. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. № 2. С. 195–214.
2. Lionaki E., Markaki M., Palikaras K., Tavernarakis N. Mitochondria, autophagy and age-associated neurodegenerative diseases: New insights into a complex interplay. *Biochim Biophys Acta*. 2015. Vol. 1847. No. 11. P. 1412–23.
3. Svenning S., Johansen T. Selective autophagy. *Essays Biochem*. 2013. No. 55. P. 79–92.
4. Khaminets A., Behl C., Dikic I. Ubiquitin-Dependent And Independent Signals In Selective Autophagy. *Trends Cell Biol*. 2016. Vol. 26. No. 1. P. 6–16.
5. Morel E., Mehrpour M., Botti J., Dupont N., Hamaï A., Nascimbeni A.C., Codogno P. Autophagy: A Druggable Process. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017. No. 57. P. 375–398.
6. Луговая А.В., Эмануэль В.С., Артемова А.В., Митрейкин В.Ф. Современные подходы к оценке биологических маркеров аутофагии и апоптоза при остром ишемическом инсульте // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=30017> (дата обращения: 11.05.2021).
7. Kornfeld O.S., Hwang S., Disatnik M.H., Chen C.H., Qvit N., Mochly-Rosen D. Mitochondrial reactive oxygen species at the heart of the matter: new therapeutic approaches for cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2015. Vol. 116. No. 11. P. 1783–1799.
8. Hamacher-Brady A., Brady N.R. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy. *Cell Mol Life Sci*. 2015. Vol. 73. No. 4. P. 775–795.
9. Mancias J.D., Kimmelman Alec.C. Mechanisms of Selective Autophagy in Normal Physiology and Cancer. *J Mol Biol*. 2016. Vol. 428. No. 9. Pt A. P. 1659–1680.
10. Del Rosso A., Vittorini S., Cavallini G., Zina Gori A.D., Masini M., Pollera M., Bergamini E. Ageing-related changes in the in vivo function of rat liver macroautophagy and proteolysis. *Exp Gerontol*. 2003. Vol. 38. No. 5. P. 519–527.