



## Современные подходы диагностики и коррекции биомаркеров старения

Гильмутдинова И.Р.<sup>1</sup>, Кудряшова И.С.<sup>1</sup>, Костромина Е.Ю.<sup>1</sup>, Яковлев М.Ю.<sup>1</sup>, Яфарова И.Х.<sup>1</sup>, Гильмутдинов Р.Г.<sup>2</sup>, Каверина И.А.<sup>2</sup>, Ершов А.В.<sup>3</sup>, Исаев А.Н.<sup>4</sup>, Москалев А.А.<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Оренбургская областная клиническая станция переливания крови, Оренбург, Россия

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>Общество с ограниченной ответственностью «ДНКМ», Москва, Россия

<sup>5</sup>Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, Сыктывкар, Россия

<sup>6</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### Резюме

Старение – процесс, характеризующийся с точки зрения биомедицины постепенным снижением адаптивных способностей организма, приводящих к нарушению его функций и увеличению с возрастом риска смерти. В то же время демографическое старение населения является серьезной социально-экономической проблемой, как в России, так и во всем мире. К основным клеточным и молекулярным признакам старения можно отнести нестабильность генома, укорочение теломер, эпигенетические альтерации, нарушение протеостаза, нарушение распознавания питательных веществ, митохондриальную дисфункцию, клеточное старение, истощение пула стволовых клеток и изменение межклеточного взаимодействия, жесткость внеклеточного матрикса, а также активацию ретротранспозонов и хроническое воспаление. По этим причинам в современном здравоохранении задачи профилактики преждевременного старения и лечения возраст-зависимых заболеваний становятся приоритетными.

В данном обзоре представлены современные подходы к количественной оценке процесса старения с помощью биомаркеров старения, как функциональных параметров, отражающих биологический возраст организма на молекулярном клеточном и организменном уровне. Также в работе рассмотрены актуальные немедикаментозные и медикаментозные интервенции, позволяющие замедлить развитие возраст-ассоциированных патологических процессов, увеличить качество и продолжительность жизни.

**Ключевые слова:** биомаркеры старения, геропротекторы, клеточная терапия старения, эпигенетическое репрограммирование клеток, гемокоррекция, плазмоферез

**Источник финансирования:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

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

**Для цитирования:** Гильмутдинова И.Р., Кудряшова И.С., Костромина Е.Ю., Яковлев М.Ю., Яфарова И.Х., Гильмутдинов Р.Г., Каверина И.А., Ершов А.В., Исаев А.Н., Москалев А.А. Современные подходы диагностики и коррекции биомаркеров старения. *Вестник восстановительной медицины*. 2021; 20 (6): 96–102. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-96-102>

**Для корреспонденции:** Гильмутдинова Ильмира Ринатовна, e-mail: [gilm.ilmira@mail.ru](mailto:gilm.ilmira@mail.ru)

Статья получена: 29.10.2021

Статья принята к печати: 15.11.2021

## Modern Approaches to Diagnostics and Correction of Aging Biomarkers

Ilmira R. Gilmutdinova<sup>1</sup>, Irina S. Kudryashova<sup>1</sup>, Elena Yu. Kostromina<sup>1</sup>, Maksim Yu. Yakovlev<sup>1</sup>, Inessa Kh. Yafarova<sup>1</sup>, Rinat G. Gilmutdinov<sup>2</sup>, Irina A. Kaverina<sup>2</sup>, Anton V. Ershov<sup>3</sup>, Andrey N. Isaev<sup>4</sup>, Alexey A. Moskaev<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Orenburg Regional Clinical Blood Transfusion Station, Orenburg, Russian Federation

<sup>3</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Limited Liability Company “DNKOM”, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>Institute of Biology of the Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation

<sup>6</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### Abstract

From the biomedicine point of view ageing is a natural process, characterized by a gradual decrease in the physiological integrity and adaptive abilities of the body, leading to a violation of its functions and an increase in the risk of death with age. Demographic aging

of the population is a serious socio-economic problem, both in Russia and around the world. The main cellular and molecular signs of aging include genome instability, telomere shortening, epigenetic alterations, impaired proteostasis, impaired nutrient recognition, mitochondrial dysfunction, cellular aging, the stem cell pool depletion and changes in intercellular interaction, extracellular matrix rigidity, as well as activation of retrotransposons and chronic inflammation. For these reasons, in modern healthcare, preventing premature aging and treating age-related diseases is becoming a priority task.

This review presents modern approaches to the quantitative assessment of the aging process using aging biomarkers as functional parameters reflecting the biological organism age at the molecular, cellular, and organismal levels. This work also considers the actual non-drug and drug interventions allowing to slow down the development of age-associated pathological processes, allowing you to increase the quality and duration of life.

**Keywords:** aging biomarkers, geroprotectors, cellular aging therapy, epigenetic cell reprogramming, hemocorrection, plasmapheresis

**Acknowledgments:** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest:** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Gilmudtinova I.R., Kudryashova I.S., Kostromina E.Yu., Yakovlev M.Yu., Yafarova I.Kh., Gilmudtinov R.G., Kaverina I.A., Ershov A.V., Isaev A.N., Moskalev A.A. Modern Approaches to Diagnostics and Correction of Aging. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20 (6): 96-102. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-96-102>

**For correspondence:** Ilmira R. Gilmudtinova, e-mail: gilm.ilmira@mail.ru

**Received:** Oct 29, 2021

**Accepted:** Nov 15, 2021

Старение населения является серьезной социально-экономической проблемой, как в России, так и во всем мире. Согласно демографическому прогнозу Института демографии ВШЭ, население России к 2035 году сократится на 1,7 млн человек, число трудоспособных граждан – на 5,4 млн человек. При этом численность экономически активного населения снизится на 2,8 млн человек к 2035 году. Старение населения будет тормозить темпы роста ВВП на 0,23 п.п. в среднем каждый год с 2019-го по 2025-й, несмотря на повышение возраста выхода на пенсию [1]. В связи с этим, в современном здравоохранении значительное внимание уделяется научным разработкам, посвященным работе над предупреждением возникновения преждевременного старения и лечения возрастных заболеваний. С каждым годом все большее количество врачей и ученых обращают свой взор на данную проблематику [2].

Одним из многообещающих подходов является направленное действие на ключевые молекулярные механизмы старения: активация адаптивных систем и подавление патологических процессов клеток организма [3].

На данный момент существует определенная проблема в терминологии, когда мы говорим о старении. В англоязычной литературе выделяют два основных термина – «senescence» и «aging», которые при переводе на русский язык означают «старение». При использовании термина «aging» имеется в виду общие изменения, не все из которых являются неблагоприятными. Термином «senescence» обозначают возрастные изменения организма, вызванные естественным биологическим течением времени, которые, в свою очередь, неблагоприятно влияют на его функции, иными словами – дегенеративные изменения. В отечественной литературе термином «aging» обозначается нормальное (физиологическое старение), а термином «senescence» – патологическое старение [4]. Для обозначения остановки клеточных делений часто употребляют словосочетание «cellular senescence».

Программа ООН по исследованию старения в XXI веке, принятая на Валенсийском геронтологическом форуме и утвержденная Всемирной ассамблеей ООН по старению, уделяет большое внимание биомедицинским приоритетам, направленным на изучение фундаментальных механизмов старения и факторов долголетия [4].

### Теория старения

Согласно существующим теориям, все изменения при старении помимо внешних видимых проявлений проис-

ходят на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях.

К основным клеточным и молекулярным признакам старения можно отнести: нестабильность генома, на который оказывают влияние экзогенные (физические, химические и биологические) факторы, а также эндогенные процессы (свободные радикалы, спонтанные гидролитические реакции и спонтанные ошибки при репликации ДНК); укорочение теломера; эпигенетические альтерации; нарушение протеостаза под воздействием эндогенного и экзогенного стресса; нарушение распознавания питательных веществ, например, инсулинорезистентность в результате снижения уровней GH и IGF-1; митохондриальную дисфункцию со снижением активности дыхательной цепи; клеточное старение с накоплением продуктов сенесцентных клеток; истощение пула стволовых клеток и, как следствие, снижение регенеративного потенциала тканей; изменение межклеточного взаимодействия [5]; жесткость внеклеточного матрикса, включая стохастическую неферментативную модификацию долгоживущих макромолекул [6, 7]; активация ретротранспозонов и хроническое воспаление как результат чрезмерной активации врожденной иммунной системы патогенами, эндогенными обломками клеток, провоспалительными эндогенными агентами, а также избыточными макронутриентами и микробиотой кишечника [8].

Таким образом, патологические изменения на молекулярном и клеточном уровнях являются триггером для запуска механизмов старения, приводящих к возникновению возраст-ассоциированных заболеваний и нарушению функций организма.

Для достижения активного долголетия важным является внедрение новых методов воздействия, нацеленных на механизмы старения с целью снижения биологического возраста человека. Одними из наиболее доступных для анализа биомаркерами старения можно назвать показатели биохимического анализа крови [10]. Например, известно, что с возрастом повышается уровень ЛПНП, триглицеридов, гомоцистеина и других биомаркеров, отражающих состояние здоровья организма.

### Биомаркеры старения

В настоящее время активно разрабатываются новые подходы к этиотропному лечению хронических возраст-ассоциированных заболеваний, таких как ней-

родегенеративных и сердечно-сосудистых патологий. Одним из подходов может стать лечение возраст-зависимых патологий под контролем биомаркеров старения. Биомаркеры возраст-ассоциированных заболеваний, характеризующие определенное заболевание, носят более специфический и клинический характер по сравнению с биомаркерами старения, которые могут не иметь определенной клинической специфики. На данный момент не существует определенного универсального биомаркера, характеризующего процесс старения, в связи с чем актуальным является разработка комплексных панелей оценки биологического возраста. Таким образом, одной из главных задач современной геронтологии является создание совокупного подхода к терапии возраст-ассоциированных заболеваний не только отдельных признаков старения, но и включая вмешательство в механизмы патогенеза на всех уровнях организации [3].

При проведении сравнительного анализа, включающего оценку уровня доказательности, анализ надежности и информативности данных биомаркеров старения, наиболее часто используемых в клинических и исследовательских целях, Hartman A. с коллегами сформировал следующие группы биомаркеров старения [11]:

- показатели сердечно-сосудистой системы: АД, ЧСС, исследование гомоцистеина в плазме крови (повышенный уровень >14 нмоль/л) и др.;
- маркеры метаболических процессов: холестерин, ЛПВП (уровень менее 40 мг/дл ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, данный параметр может быть полспецифичным), ЛПНП (нормальные значения ниже 130 мг/дл), триглицериды (нормальные значения при исследовании натощак ниже 150 мг/дл), глюкоза (нормальные значения 70-99 мг/дл), лептин, а также антропометрические данные – вес, ИМТ, индекс талия/бёдра (waist-to-hip ratio);
- маркеры воспаления, иммунитета и инфекции: С-реактивный белок (СРБ) (повышенный уровень 3-10 мг/дл ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10, интерлейкин 1 бета (ИЛ-1b), фибриноген, альбумин (уровень менее 3,9 мг/дл ассоциирован с повышенным риском сердечного приступа, инсульта, функционального снижения у людей старшего возраста), сывороточный белок амилоида А, цитомегаловирус, Т-хелперы и др.;
- маркеры нейродегенеративных изменений центральной нервной системы (ЦНС): амилоид β42, тау-белок, F2-изопростаны и др.;
- маркеры гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы: кортизол (при измерении в крови нормальные значения 6-23 мг/дл), дегидроэпиандростерон (DHEA), инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like Growth Factor-1). Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с возрастом приводит к значительной надпочечниковой стимуляции и неконтролируемому гормональному всплеску с последующим истощением (синдром хронической усталости), что в дальнейшем может сказаться на развитии дисрегуляции иммунной системы и дисбиоза [12];
- маркеры симпатической нервной системы: норэпинефрин, адреналин;

- маркеры функций органов: креатинин (при измерении в крови нормальные значения <1.5 мг/дл для мужчин и <1.4 мг/дл для женщин), цистатин С (этот маркер может быть более чувствительным, чем креатинин, при оценке функции почек, а также является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и хронической почечной патологии), исследование методом ЭКГ и др [13];
- маркеры оксидативного стресса и антиоксиданты;
- генетические маркеры: аллельные варианты гена аполипопротеина Е; полиморфизм генов, кодирующих ангиотензинпревращающий фермент; мутации митохондриальной ДНК; длина теломеров и др.

### Методы профилактики преждевременного старения

Основным подходом в профилактике преждевременного старения является использование фармакологических и нефармакологических методов. Правильное интуитивное питание, связанное с ограничением калорийности пищи, и регулярная физическая активность являются достаточно изученными методами, доказавшими свою эффективность. Наряду с нефармакологическими методами описано большое количество медикаментозных препаратов и биологически активных добавок, которые в эксперименте *in vitro* продемонстрировали свое влияние на многие молекулярные и клеточные процессы старения.

Наиболее распространенным типом интервенций для современной медицины является использование геропротекторов, в том числе и перепрофилированных лекарственных средств. Для разработки принципов и подходов к их систематизации и валидации учеными в области информационных технологий и геронтологами была создана информационно-аналитическая база Geroprotectors.org [14]. Наиболее выраженным эффектом обладают препараты, направленные на снижение активности взаимосвязанных со старением сигнальных каскадов [15]. В международной базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov Гонсалес-Фрейре М. и соавторами был проведен детальный анализ препаратов с геропротекторным потенциалом. Авторы выделяют узко специфические препараты, воздействующие на разные механизмы клеточного старения, включая сигнальные пути ростовых факторов, омолаживающих факторов GDF11 и GDF8, процессы углеводного и жирового метаболизма, а также инсулин зависимые процессы, сиртуины и элементы NAD<sup>+</sup>-зависимых путей, реакции белкового синтеза и метаболизма аминокислот, эпигенетические факторы и т.д. [14]. По результатам данной работы можно сделать вывод, что большинство геропротекторов, нацеленных на продление жизни модельных организмов, являются миметиками снижения калорийности питания. Таким образом, снижение калорийности, лечебное голодание и физическая нагрузка относятся к интервенциям с наиболее исследованной и эффективной доказательной базой, на втором месте по уровню доказательности и наличию научной базы можно выделить метформин, ресвератрол и прекурсоры NAD<sup>+</sup> [16].

Альтернативными методами терапии старения, помимо использования геропротекторов, можно назвать клеточное репрограммирование, терапию стволовыми клетками и методы экстракорпоральной гемокоррекции.

Особое внимание уделяют работам в сфере клеточных технологий, посвященных генетическому перепрограммированию, а также применению факторов роста

и цитокинов для оказания паракринного эффекта на тканеспецифичные стволовые клетки [17, 18]. Воодушевляющие результаты были получены как *in vitro* на культуре клеток, так и *in vivo* на модели стареющих и прогероидных мышах, где получилось замедлить процесс изменения эпигенетических биомаркеров старения. В ряде случаев у животных отмечалось повышенное опухолеобразование, кроме того, не во всех исследованиях учитывались долгосрочные эффекты перепрограммирования [19, 20]. Тем не менее, трансплантация перепрограммированных стволовых клеток костного мозга облегчала течение возраст-ассоциированных заболеваний у экспериментальных животных [22]. Следует отметить генную терапию, индуцирующую теломеразную активность, и комплексную генотерапию (FGF21 +  $\alpha$ Klotho + sTGF $\beta$ R2) [23], а также монотерапию Klotho [24], которые способны замедлять течение различных возраст-зависимых заболеваний. Также в условиях эксперимента было отмечено, что переливание плазмы крови от молодых доноров старым значительно снижает метиломный биологический возраст образцов тканей [25]. Таким образом, в силу малой инвазивности, метод экстракорпоральной гемокоррекции рассматривается в качестве потенциально перспективного метода терапии возрастных изменений.

### Экстракорпоральная гемокоррекция в антивозрастной медицине

Детоксикация, реокоррекция и иммунокоррекция – одни из базовых подходов антивозрастной медицины. Среди них известен своей эффективностью метод экстракорпоральной гемокоррекции. В частности, применение лечебного плазмафереза как эфферентного метода гемокоррекции, позволяет нормализовать качественный состав крови за счет снижения концентрации эндо- и экзотоксинов (в том числе, продуктов перекисного окисления липидов, например, малонового диальдегида); активного дренажного действия, заключающегося в движении интерстициальной жидкости вместе с продуктами распада по градиенту концентрации (с целью сохранения баланса концентраций различных веществ во внутриклеточном, межклеточном и внутрисосудистом пространстве); восстановление чувствительности рецепторов клеток к восприятию биологических молекул (включая такие гормоны как инсулин, тестостерон, эстрогены и т.д.) [26]. До настоящего времени в рамках антивозрастной медицины в России предлагаемый метод не применялся.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что на сегодняшний день в мире накоплен положительный опыт применения экстракорпоральных методов гемокоррекции с целью нормализации биомаркеров, ассоциированных со старением. Так, в 2018 году в журнале «Immunity & Ageing» было опубликовано исследование [27] по оценке эффективности плазмафереза с двойной фильтрацией для предотвращения преждевременного старения и продления активного долголетия. Исследование включало 915 человек, в том числе 584 (63,8%) мужчин и 331 женщину (36,2%). Мужской возраст составлял  $50,94 \pm 10,60$ , а женский –  $51,20 \pm 11,84$ . Оценивали 34 биомаркера крови. На основе комплексного анализа и анализа крови был проведен скрининг биомаркеров старения и были разработаны формулы биологической оценки мужского и женского возраста. Затем была исследована элиминация биомаркеров старения с помощью плазмафереза с двойной фильтрацией. Двойной фильтрационный плазмаферез может снизить биомаркеры старения, в среднем возраст после плазмафереза у мужчин уменьшался на 4,47 года, а у женщин – на 8,36 года.

### Заключение

Современные подходы к диагностике и лечению позволили существенно увеличить продолжительность жизни, оставляя актуальным вопрос старения. В связи с этим, продолжается оценка эффективности и систематизация данных об известных немедикаментозных и фармацевтических методах профилактики преждевременного старения. Целью современной геронтологии и гериатрии является создание комплексной преморбидной терапии и модификация механизмов патогенеза возрастных заболеваний на всех уровнях организации живого.

В ходе обзора удалось обобщить существующие взгляды на ключевые механизмы старения и биомаркеры, характеризующие биологический возраст организма, а также взгляды, касаемые влияния на патологические процессы, связанные со старением. Наряду с этим, были рассмотрены интервенции по коррекции биологического возраста организмов с применением геропротекторов, методов репрограммирования клеток, клеточной терапии старения, переливания плазмы.

Приведенные в обзоре исследования показывают, что старение поддается количественной оценке с помощью советующих биомаркеров и коррекции под влиянием немедикаментозных и фармацевтических интервенций.

### Список литературы

1. Щербакова Е.М. Демографический барометр. Старшие поколения населения России. Демоскоп Weekly. 2019; (797–798).
2. Maresova P, Javanmardi E, Barakovic S, Barakovic Husic J, Tomson S, Krejcar O. et al. Consequences of chronic diseases and other limitations associated with old age – a scoping review. BMC Public Health. 2019; 19(1): 1-17. <https://doi.org/10.1186/S12889-019-7762-5>
3. Прошкина Е.Н., Соловьёв И.А., Шапошников М.В., Москалев А.А. Ключевые молекулярные механизмы старения, биомаркеры и потенциальные интервенции. Молекулярная биология. 2020; 54(6): 883-921. <https://doi.org/10.31857/S0026898420060099>
4. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Наука. Санкт-Петербург. 2008: 240 с.
5. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The Hallmarks of Aging. Cell. 2013; 153(6): 1194-217. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.05.039>
6. Fedintsev A., Moskalev A. Stochastic non-enzymatic modification of long-lived macromolecules – A missing hallmark of aging. Ageing Research Reviews. 2020; (62): 101097 p. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101097>
7. Selman M., Pardo A. Fibroageing: An ageing pathological feature driven by dysregulated extracellular matrix-cell mechanobiology. Ageing Research Reviews. 2021; (70): 101393. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101393>
8. Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. Nature Reviews Endocrinology. 2018; (14): 576-590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
9. Халаякин А.В., Крутько В.Н. От чего мы стареем и можно ли влиять на этот процесс. Вестник восстановительной медицины. 2018; 1(83): 38-40.
10. Труханов А.И., Скаун С.Г., Гречко А.В. Современная роль персонализированной цифровой медицины в развитии медицинской реабилитации. Вестник восстановительной медицины. 2018; 1(83): 2-13.
11. Hartmann A., Hartmann C., Secci R., Hermann A., Fuellen G., Walter M. Ranking Biomarkers of Aging by Citation Profiling and Effort Scoring. Frontiers in Genetics. 2021; (12): 1-15. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2021.686320>
12. Ayroldi E., Cannarile L., Adorisio S., Delfino D.V., Riccardi C. Role of Endogenous Glucocorticoids in Cancer in the Elderly. International Journal of Molecular Sciences. 2018; V.19: 3774 p. <https://doi.org/10.3390/IJMS19123774>

13. Willey J.Z., Moon Y.P., Husain S.A., Elkind M.S.V., Sacco R.L., Wolf M. et al. Creatinine versus cystatin C for renal function-based mortality prediction in an elderly cohort: The Northern Manhattan Study. *PLOS One*. 2020; 15(1): 1-26. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0226509>
14. Moskalev A., Chernyagina E., Kudryavtseva A., Shaposhnikov M. Geroprotectors: A Unified Concept and Screening Approaches. *Aging and Disease*. 2017; 8(3): 354 p. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.1022>
15. Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V., Solovov I.A. Studying the geroprotective effects of inhibitors suppressing aging-associated signaling cascades in model organisms. *Medical News of North Caucasus*. 2017; 12(3): 342-7.
16. Gonzalez-Freire M., Diaz-Ruiz A., Hauser D., Martinez-Romero J. et al. The road ahead for health and lifespan interventions. *Ageing Research Reviews*. 2020; (59). <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2020.101037>
17. Yamakawa H., Kusumoto D., Hashimoto H., Yuasa S. Stem Cell Aging in Skeletal Muscle Regeneration and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; V.21: 1830 p. <https://doi.org/10.3390/IJMS21051830>
18. Ling Liu, Gregory W. Charville, Tom H. Cheung, Bryan Yoo, Pauline J. Santos, Matthew Schroeder, Thomas A. Rando. Impaired Notch Signaling Leads to a Decrease in p53 Activity and Mitotic Catastrophe in Aged Muscle Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2018; 23(4): 544-556.e4. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2018.08.019>
19. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126(4): 663-76. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2006.07.024>
20. Sogabe Y., Seno H., Yamamoto T., Yamada Y. Unveiling epigenetic regulation in cancer, aging, and rejuvenation with in vivo reprogramming technology. *Cancer Science*. 2018; 109(9): 2641 p. <https://doi.org/10.1111/CAS.13731>
21. Gowing G., Svendsen S., Svendsen C. Ex vivo gene therapy for the treatment of neurological disorders. *Progress in Brain Research*. 2017; (230): 99-132. <https://doi.org/10.1016/BS.PBR.2016.11.003>
22. Sugaya K., Vaidya M. Exosomes, Stem Cells and MicroRNA. 2018; (1056): 61-84.
23. Davidsohn N., Pezone M., Vernet A., Graveline A. et al. A single combination gene therapy treats multiple age-related diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019; 116(47): 23505-11. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1910073116>
24. Kim J.H., Hwang K.H., Park K.S., Kong I.D., Cha S.K. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2015; 5(1): 1 p. <https://doi.org/10.15280/JLM.2015.5.1.1>
25. Horvath S., Singh K., Raj K., Khairnar S., Sanghavi A., Shrivastava A. et al. Reversing age: dual species measurement of epigenetic age with a single clock. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.082917>
26. Гильмутдинова И.Р., Еремин П.С. Предпосылки к использованию плазмафереза в комплексной терапии и реабилитации онкологических больных. *Вестник восстановительной медицины*. 2020; 4(98): 131-134.
27. Xufeng Li, Jiren Zhang, Chen Sun, Yuan Yuan Zhang, Rui Cai, Shilin Fu, Jingfen Zheng, and Dehai Huang. Application of biological age assessment of Chinese population in potential anti-ageing technology. *Immun Ageing*. 2018; (15): 33 p.

## References

1. Shcherbakova E.M. Demograficheskiy barometr. Starshiy pokoleniya naseleniya Rossii [Demographic barometer. Older generations of the population of Russia]. *Demoscope Weekly*. 2019; (797-798). (In Russ.).
2. Maresova P., Javanmardi E., Barakovic S., Barakovic Husic J., Tomsone S., Krejcar O. et al. Consequences of chronic diseases and other limitations associated with old age – a scoping review. *BMC Public Health*. 2019; 19(1): 1-17. <https://doi.org/10.1186/S12889-019-7762-5>
3. Proshkina E.N., Solovyov I.A., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. Klyuchevyye molekulyarnyye mekhanizmy stareniya, biomarkery i potentsial'nyye interventsii [Key molecular mechanisms of aging, biomarkers and potential interventions]. *Molekulyarnaya Biologiya*. 2020; 54(6): 883-921. <https://doi.org/10.31857/S0026898420060099> (In Russ.).
4. Anisimov V.N. Molekulyarnyye i fiziologicheskiye mekhanizmy stareniya [Molecular and physiological mechanisms of aging]. *The Science*. St. Petersburg. 2008: 240 p. (In Russ.).
5. López-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013; 153(6): 1194-217. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.05.039>
6. Fedintsev A., Moskalev A. Stochastic non-enzymatic modification of long-lived macromolecules – A missing hallmark of aging. *Ageing Research Reviews*. 2020; (62): 101097 p. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101097>
7. Selman M., Pardo A. Fibroageing: An ageing pathological feature driven by dysregulated extracellular matrix-cell mechanobiology. *Ageing Research Reviews*. 2021; (70): 101393. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101393>
8. Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018; (14): 576-590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
9. Khalyavkin A.V., Krutko V.N. Ot chego my stareyem i mozhno li vliyat' na etot protsess [From what we are aging and whether it is possible to influence this process]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018; 1(83): 38-40 (In Russ.).
10. Trukhanov A.I., Skakun S.G., Grechko A.V. Sovremennaya rol' personifitsirovannoy tsifrovoy meditsiny v razvitiy meditsinskoj reabilitatsii [The modern role of personalized digital medicine in the development of medical rehabilitation]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018; 1(83): 2-13 (In Russ.).
11. Hartmann A., Hartmann C., Secci R., Hermann A., Fuellen G., Walter M. Ranking Biomarkers of Aging by Citation Profiling and Effort Scoring. *Frontiers in Genetics*. 2021; (12): 1-15. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2021.686320>
12. Ayroldi E., Cannarile L., Adorisio S., Delfino D.V., Riccardi C. Role of Endogenous Glucocorticoids in Cancer in the Elderly. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; V.19: 3774 p. <https://doi.org/10.3390/IJMS19123774>
13. Willey J.Z., Moon Y.P., Husain S.A., Elkind M.S.V., Sacco R.L., Wolf M. et al. Creatinine versus cystatin C for renal function-based mortality prediction in an elderly cohort: The Northern Manhattan Study. *PLOS One*. 2020; 15(1): 1-26. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0226509>
14. Moskalev A., Chernyagina E., Kudryavtseva A., Shaposhnikov M. Geroprotectors: A Unified Concept and Screening Approaches. *Aging and Disease*. 2017; 8(3): 354 p. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.1022>
15. Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V., Solovov I.A. Studying the geroprotective effects of inhibitors suppressing aging-associated signaling cascades in model organisms. *Medical News of North Caucasus*. 2017; 12(3): 342-7.
16. Gonzalez-Freire M., Diaz-Ruiz A., Hauser D., Martinez-Romero J. et al. The road ahead for health and lifespan interventions. *Ageing Research Reviews*. 2020; (59). <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2020.101037>
17. Yamakawa H., Kusumoto D., Hashimoto H., Yuasa S. Stem Cell Aging in Skeletal Muscle Regeneration and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; V.21: 1830 p. <https://doi.org/10.3390/IJMS21051830>
18. Ling Liu, Gregory W. Charville, Tom H. Cheung, Bryan Yoo, Pauline J. Santos, Matthew Schroeder, Thomas A. Rando. Impaired Notch Signaling Leads to a Decrease in p53 Activity and Mitotic Catastrophe in Aged Muscle Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2018; 23(4): 544-556.e4. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2018.08.019>
19. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126(4): 663-76. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2006.07.024>
20. Sogabe Y., Seno H., Yamamoto T., Yamada Y. Unveiling epigenetic regulation in cancer, aging, and rejuvenation with in vivo reprogramming technology. *Cancer Science*. 2018; 109(9): 2641 p. <https://doi.org/10.1111/CAS.13731>
21. Gowing G., Svendsen S., Svendsen C. Ex vivo gene therapy for the treatment of neurological disorders. *Progress in Brain Research*. 2017; (230): 99-132. <https://doi.org/10.1016/BS.PBR.2016.11.003>
22. Sugaya K., Vaidya M. Exosomes, Stem Cells and MicroRNA. 2018; (1056): 61-84.
23. Davidsohn N., Pezone M., Vernet A., Graveline A. et al. A single combination gene therapy treats multiple age-related diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019; 116(47): 23505-11. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1910073116>

24. Kim J.H., Hwang K.H., Park K.S., Kong I.D., Cha S.K. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2015; 5(1): 1 p. <https://doi.org/10.15280/JLM.2015.5.1.1>
25. Horvath S., Singh K., Raj K., Khairnar S., Sanghavi A., Shrivastava A. et al. Reversing age: dual species measurement of epigenetic age with a single clock. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.082917>
26. Gilmutdinova I.R., Eremin P.S. Predposylki k ispol'zovaniyu plazmafereza v kompleksnoy terapii i reabilitatsii onkologicheskikh bol'nykh [Prerequisites for the use of plasmapheresis in the complex therapy and rehabilitation of cancer patients]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020; 4(98): 131-134 (In Russ.).
27. Xufeng Li, Jiren Zhang, Chen Sun, Yuanyuan Zhang, Rui Cai, Shilin Fu, Jingfen Zheng, and Dehai Huang. Application of biological age assessment of Chinese population in potential anti-ageing technology. *Immun Ageing*. 2018; (15): 33 p.

#### Информация об авторах:

**Гильмутдинова Ильмира Ринатовна**, кандидат медицинских наук, заведующий отделом биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: gilm.ilmira@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

**Кудряшова Ирина Сергеевна**, младший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: Irinzh@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0261-7955>

**Костромина Елена Юрьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: bioimed07@hotmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9728-7938>

**Яковлев Максим Юрьевич**, кандидат медицинских наук, заместитель директора по стратегическому развитию медицинской деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: masdat@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

**Яфарова Инесса Халиковна**, кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: yafarovain@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5719-6089>

**Гильмутдинов Ринат Гаптрауфович**, кандидат медицинских наук, главный врач, Оренбургская областная клиническая станция переливания крови.

E-mail: orenrma@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7559-7556>

**Каверина Ирина Алексеевна**, заведующая отделением платных услуг, Оренбургская областная клиническая станция переливания крови.

E-mail: kaverina797@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7164-3984>

**Ершов Антон Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России.

E-mail: salavatprof@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

**Исаев Андрей Николаевич**, кандидат медицинских наук, генеральный директор ООО «ДНКМ».

E-mail: a.n.isaev@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8972-5486>

**Москалев Алексей Александрович**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, вице-президент геронтологического общества при РАН, заведующий лабораторией геронтологических и радиопротекторных технологий, Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук; главный научный сотрудник Российского геронтологического научно-клинического центра Российской национальной исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

E-mail: amoskalev@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3248-1633>

#### Вклад авторов:

Гильмутдинова И.Р., Кудряшова И.С., Костромина Е.Ю., Яковлев М.Ю. – выполнение текстовой части работы; Яфарова И.Х., Гильмутдинов Р.Г., Каверина И.А. – сбор материала; Исаев А.Н., Ершов А.В. – спонсор исследования; Москалев А.А. – экспертиза и координация.

#### Information about the authors:

**Ilmira R. Gilmutdinova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: gilm.ilmira@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

**Irina S. Kudryashova**, Junior Researcher of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: Irinzh@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0261-7955>

**Elena Yu. Kostromina**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: bioimed07@hotmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9728-7938>

**Maxim Yu. Yakovlev**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Strategic Development of Medical Activities, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: masdat@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

**Inessa Kh. Yafarova**, Cand. Sci. (Med.), Doctor-transfusiologist, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: yafarovain@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5719-6089>

**Rinat G. Gilmutdinov**, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Orenburg Regional Clinical Blood Transfusion Station, Orenburg, Russian Federation.

E-mail: orenrma@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7559-7556>

**Irina A. Kaverina**, Head of the Department of Paid Services, Orenburg Regional Clinical Blood Transfusion Station, Orenburg, Russian Federation.

E-mail: kaverina797@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7164-3984>

**Anton V. Ershov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov.

E-mail: salavatprof@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

**Andrey N. Isaev**, Cand. Sci. (Med.), General Director, Limited Liability Company «DNKOM».

E-mail: a.n.isaev@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8972-5486>

**Alexey A. Moskalev**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice President of the Gerontological Society at the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Geroprotective and Radioprotective Technologies of the Institute of Biology, Komi Science Centre, the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Chief Researcher of the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: a.n.isaev@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8972-5486>

#### **Contribution:**

Gilmutdinova I.R., Kudryashova I.S., Kostromina E.Yu., Yakovlev M.Yu. – implementation of the text part of the work; Yafarova I.Kh, Gilmutdinov R.G., Kaverina I.A. – collection of material; Isaev A.N., Ershov A.V. – research sponsor; Moskalev A.A. – expertise and coordination.

