

ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ, ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Бажанова Е.Д.^{1,2,3}, Заклякова Л.В.⁴, Левитан Б.Н.⁴, Теплый Д.Л.³

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»*

² *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук*

³ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева»*

⁴ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»*

Резюме

По прогнозам экспертов ООН, число пожилых людей во всех странах мира прогрессивно увеличивается и составит 2,1 миллиарда человек к 2050 г. Как известно, старение – это процесс угасания физиологических функций организма, связанный с накоплением повреждений на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях, которые индуцируются эндогенными и экзогенными факторами и приводят к нарушениям в генетической программе развития и гомеостазе основных систем жизнеобеспечения (энергетической, адаптационной, репродуктивной и др.). Старение – это неизбежный процесс, поэтому геронтология в настоящее время развивается ускоренными темпами с целью улучшения соматического и психического состояния пожилых людей, вовлечения их в трудовую деятельность. В настоящее время насчитывается более 300 теорий, объясняющих инициацию и протекание процессов старения, в статье анализируются как теории, имеющие историческое значение, так и актуальные в XXI веке. Рассмотрены молекулярно-генетические теории (гипотеза запрограммированного старения (Вейсман А.), теломеразная (Оловников А.М.), элевационная (Дильман В.М.), эволюционные теории, адаптационно-регуляторная теория старения (Фролькис В.В.), эпигенетическая и др.), стохастические (свободно-радикальная (Harman D.), митохондриальная и др.).

Ключевые слова: старение, теории старения, молекулярно-генетические теории, эволюционные теории, стохастические теории.

AGING THEORIES, THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF GERONTOLOGY

Bazhanova E.D.^{1,2,3}, Zaklyakova L.V.⁴, Levitan B.N.⁴, Teply D.L.³

¹ *The Federal State-Financed Institution Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency*

² *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences*

³ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State University named V.N. Tatishchev"*

⁴ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation*

Summary

According to UN experts, the number of older people in all countries of the world is progressively increasing and will reach 2.1 billion people by 2050. As is known, aging is a process of extinction of the physiological functions of the body associated with the accumulation of damage at the molecular, cellular, tissue, organ and organism levels, which are induced by endogenous and exogenous factors and lead to disturbances in the genetic development program and homeostasis of the main life support systems (energy, adaptive, reproductive, etc.). Aging is an inevitable process, so gerontology is currently developing at an accelerated pace in order to improve the somatic and mental state of older people, involve them into work. At present, there are more than 300 theories explaining the initiation and realization of aging processes. The article analyzes both theories of historical significance and relevant in the 21st century. Molecular genetic theories are considered (the hypothesis of programmed aging (Weisman A.), telomerase theory (Olovnikov A.M.), elevation theory (Dilman V.M.), evolutionary theories, adaptive-regulatory theory of aging (Frolkis V.V.), epigenetic and others), and stochastic ones (free radical theory (Harman D.), mitochondrial, etc.).

Keywords: aging, aging theory, molecular genetic theories, evolutionary theories, stochastic theories.

Старение – это процесс угасания физиологических функций организма, связанный с накоплением повреждений на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях, которые индуцируются эндогенными и экзогенными факторами и приводят к нарушениям в генетической программе развития и гомеостазе основных систем жизнеобеспечения (энергетической, адаптационной, репродуктивной). Еще один вариант определения был дан Фролькисом В.В.: «Старение - неизбежно возникающий, закономерно развивающийся разрушительный процесс ограничения адаптационных возможностей организма, увеличения вероятности смерти, сокращения продолжительности жизни,

способствующий развитию возрастной патологии» [1]. Согласно другому определению, старение характеризуется физическим ухудшением биологического функционирования, что со временем приводит к прогрессирующему риску смерти. Как биологический феномен, старение основано на нарушении регуляции множества сложных процессов [2]. По мере старения населения распространенность возрастных заболеваний и связанные с ними расходы на здравоохранение резко возрастают. Детерминанты продолжительности жизни изучены недостаточно, поэтому увеличение продолжительности жизни представляет собой сложную задачу. Понимание молекулярных механизмов, которые приводят к клеточной дисфункции, поможет обозначить важные цели для профилактики и лечения этих заболеваний [3].

Теории старения, которых насчитывают более 300, можно разделить на молекулярно-генетические и стохастические. К молекулярно-генетическим относятся в первую очередь гипотеза запрограммированного старения (Вейсман А.), теломеразная теория (Оловников А.М.), элевационная (Дильман В.М.), адаптационно-регуляторная (Фролькис В.В.), эволюционные теории (эпигенетическая) и многие другие. К стохастическим можно отнести свободно-радикальную теорию (Harman D.), митохондриальную, теорию катастрофы ошибок и др. Рассмотрим некоторые из них.

1. Теория свободнорадикального (оксидативного) стресса D. Harman

Основные положения теории окислительного стресса были сформулированы D. Harman (1956) [4], и до сих пор привлекают внимание исследователей [5, 6, 7]. Согласно свободнорадикальной теории старения, накопление активных форм кислорода (АФК) в клетках на протяжении жизни приводит к нарушению основных биологических макромолекул, таких как ДНК, липиды и белки, что может лежать в основе преждевременного старения. Теория окислительного повреждения идентифицирует радикалы супероксида кислорода как центральные агенты старения и радиационного поражения, а Mn²⁺-зависимая супероксиддисмутаза (MnSOD) является основным их поглотителем [8]. Экспериментально показана связь содержания MnSOD и Mn-антиоксидантов с устойчивостью к старению и окислительному стрессу, и, таким образом, Mn-антиоксидантные комплексы могут служить защитой от АФК [8].

Предполагается, что окислительный стресс и митохондриальная дисфункция способствуют процессу старения, но неясно, могут ли они также влиять на продолжительность жизни. Глутатион (GSH), наиболее распространенный внутриклеточный антиоксидант, защищает клетки от окислительного стресса и необходим для поддержания здоровья митохондрий, но уровни GSH снижаются с возрастом [6].

Основные агенты повреждений клеток при оксидативном стрессе - свободные радикалы, это высокореактивные молекулы с неспаренным электроном. Большей частью свободные

радикалы (АФК, перекиси) являются продуктами нормального метаболизма клетки, например, при выработке энергии в дыхательной цепи митохондрий, и при отсутствии патологии нейтрализуются антиоксидантной системой [9].

В настоящее время накоплен огромный экспериментальный материал, подтверждающий участие свободных радикалов в старении [10]. При старении наблюдается повышенная продукция свободных радикалов на фоне снижения защитной функции антиоксидантной системы, усиливается перекисное окисление липидов, все это приводит к активации различных процессов, в том числе апоптоза клеток, и других, провоцирующих повреждения в организме, в первую очередь в нервной системе. Кроме того, свободные радикалы действуют как агрессивные окислители при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды (токсины, радиация и т.д.). Оксидативный стресс возрастает при стрессах и различных заболеваниях, связанных с возрастом – метаболических болезнях (диабет, ожирение), инволюционном снижении адаптивных возможностей, функций эндокринной системы, атеросклерозе, канцерогенезе и т.д. [11].

Окислительный стресс может приводить к появлению мутаций соматических клеток. Это предположение дало возможность сформулировать еще одну гипотезу, объясняющую механизмы старения – теорию соматических мутаций (1959, 1998) которая предполагает, что старение является следствием различных мутаций соматических клеток организма в течение жизни. Это приводит к нарушению функционирования систем организма, развитию патологических процессов и гибели. Мутации вызывают снижение синтеза функциональных белков, нарушаются биохимические процессы и, как результат, индуцируется апоптоз. Снижение числа постмитотических клеток приводит к ухудшению функциональной активности органов и тканей, особенно тех, где уровень пролиферации низкий либо пролиферация отсутствует (дифференцированные нейроны, например) [12]. Тесно примыкает к этой гипотезе теория накопления мутаций, эта эволюционно-генетическая теория рассматривает старение как побочный продукт естественного отбора.

Раннее выявление и коррекция оксидативного стресса являются частью антивозрастной медицины в настоящее время [13, 14, 15]. Инактивация свободных радикалов путем применения антиоксидантов, нейротропов и нейрорепарантов может стать основой эффективного лечения возраст-ассоциированных заболеваний [16, 17]. В настоящее время в клинической практике используются множество антиоксидантов [18, 19, 20].

2. Митохондриальная теория старения

Как известно, митохондрии содержат собственную ДНК. D. Harman предложил, что, очевидно, АФК могут повреждать митохондриальную ДНК. Позже была выдвинута гипотеза, что в механизмах старения играет важную роль свободнорадикальная атака на

митохондриальную ДНК постмитотических клеток. Результатом является снижение числа митохондрий, соответственно, энергетических процессов в клетке, далее возможно развитие клеточной смерти (апоптоза). Новые данные подтверждают центральную роль митохондриальной дисфункции в нескольких путях, регуляция которых нарушается при нормальном старении и возраст-ассоциированных заболеваниях [3].

Теория старения вследствие митохондриального окислительного стресса предполагает, что распад органелл способствует фенотипу старения за счет окислительного стресса, снижения энергетики органов, нарушения клеточной целостности и активности митохондриальной системы переноса электронов. Ферментативные комплексы, ответственные за окислительное фосфорилирование, располагаются в надмолекулярных структурах, называемых суперкомплексами, которые теряют организацию при старении. Их точная роль и универсальность среди организмов все еще обсуждаются, однако показана потенциальная связь между сложностью этих надстроек и ростом продолжительности жизни [21].

3. Элевационная (нейроэндокринная) теория старения В.М. Дильмана

В.М. Дильман разработал онтогенетическую модель развития возрастной патологии, предположив, что старение и связанные с ним болезни являются результатом реализации генетической программы онтогенеза. Элевационная теория старения (1982, 1986) основана на том, что активность регуляторных систем организма, в первую очередь эндокринной, в частности гипоталамуса, с возрастом не снижается, а возрастает [22]. Это выражается прежде всего в повышении порога возбудимости гипоталамуса, результатом может явиться чрезмерное усиление функционирования периферических эндокринных желез. По мнению Дильмана, в стареющем организме секреция гормонов повышается до уровней, характерных для развития стресса. Таким образом, наблюдается сходство процесса старения со стрессорной реакцией организма, при которой происходит не только напряжение функционирования гипоталамуса, но и дисбаланс его регуляторных влияний на периферические органы. Результатом перенапряжения гипоталамо-гипофизарной системы являются метаболические заболевания, болезни, связанные с возрастом, аутоиммунные заболевания и гипердаптоз – состояние, характеризующееся увеличением циркуляции в крови гормонов стресса [22, 18, 23, 24]. Показано, что старение нарушает функции эпифиза, основного ритмоводителя функций организма [25], что проявляется изменением ритма секреции и снижением уровня мелатонина [26].

Одним из первых В.М. Дильман обратил внимание на связь ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, гиперлипидемии (метаболический синдром) с синдромом канкрофилии, который представляет собой совокупность приобретённых нарушений обмена веществ, способствующих развитию злокачественных

опухолей. Профилактика преждевременного старения и возраст-зависимых болезней (кардиологические, онкологические, атеросклероз, сахарный диабет, ожирение и др.) во многом базируется на данной теории старения [27].

3. Адаптационно-регуляторная теория старения В.В. Фролькиса

Данная теория была предложена В.В. Фролькисом (1982, 1988), основной пункт ее - снижение адаптивных возможностей организма при старении [1, 28]. Однако автор теории предположил наличие у стареющих организмов викаута - механизмов саморегуляции, которые противостоят инволюции и могут стабилизировать функциональную активность организма, повышая его стрессоустойчивость и способствуя увеличению продолжительности жизни. В.В. Фролькис предположил, что в механизмах старения играют роль повреждение генома, нарушения в регуляторных генах, контролирующих считывание информации со структурных генов, что может привести к изменению синтеза различных белков, активации ранее «молчавших» генов. На этой теории отчасти базируется эпигенетическая теория старения.

5. Теория клеточного старения Л. Хейфлика

В 1961 г. L. Hayflick обнаружил феномен, заключающийся в том, что соматические клетки способны удваиваться ограниченное число раз (примерно 50), это явление было названо пределом Хейфлика. По мере приближения количества делений клетки к 50 в клетках появляются характерные инволюционные признаки, и далее наступает гибель клеток [29]. Хейфлик интерпретировал этот феномен как старение на клеточном уровне, однако не смог объяснить, почему существует этот предел. Ответ на этот вопрос был обнаружен А.М. Оловниковым.

6. Теломерная теория старения А.М. Оловникова

А.М. Оловников выдвинул и опубликовал в 1971-73 гг. гипотезу о теломерной природе старения [30, 31], предположив, что при матричном синтезе хромосомы каждая новая копия становится короче предыдущей. Это объясняет лимит Хейфлика, поскольку следствием недорепликации участков теломерной ДНК на концах хромосом и является остановка делений и старение клеток. Укорочение теломер происходит медленно, по несколько нуклеотидов за один клеточный цикл.

В нормальных делящихся соматических клетках вслед за укорочением теломерной ДНК наступает потеря информационно значащих последовательностей, что приводит к процессу клеточного старения. Теломерная теория старения включает в себя следующие положения. При каждом удвоении соматической клетки происходит укорочение хромосом (объяснение лимита Хейфлика). Концы хромосом (теломер) защищены специализированной формой ДНК-полимеразы (теломеразы). Наличие теломеразы в половых клетках, ответственной за

поддержание стабильной длины теломер на концах хромосом этих клеток, обеспечивает сохранение вида. В раковых клетках, которые бесконечно пролиферируют, теломераза активирована, что и делает их бессмертными.

Теломерная теория А.М. Оловникова явилась стимулом для развития клеточной биологии старения, молекулярно-генетических исследований. Исследование теломер и теломеразной активности продолжается в настоящее время, поскольку актуальность этой теории очевидна [32, 33, 34, 35]. С теломерной теорией в настоящее время связывают эпигенетическую теорию старения, которая объясняет укорочение теломер активностью клеточных рекомбиназ, активизирующихся в ответ на повреждения ДНК, вызванные в основном инволюционной депрессией мобильных элементов генома. Когда после определённого числа делений теломеры исчезают, наблюдается арест клеточного цикла или запуск программы апоптоза.

7. Редусомная теория старения А.М. Оловникова

А.М. Оловников впоследствии предложил новую, более глубокую, по его мнению, теорию старения – редумерную (редусомную). Укорочение теломер - показатель процесса клеточного старения, основная причина биологического старения - укорочение ДНК редусом, которые делятся на хрономосомы и принтосомы [36]. Линейные молекулы ДНК в этих редусомах соответственно называются хрономерами и принтомерами. Данная гипотеза ожидает фундаментального подтверждения.

8. Эпигенетическая теория старения

Современные теории старения, такие, как эпигенетическая, рассматривают метилирование ДНК как основную причину инволюционных изменений. Известны три основные пути эпигенетической регуляции — метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК. Контроль, осуществляющийся посредством этих и некоторых других эпигенетических механизмов, очевидно, влияет на все процессы, связанные с развитием и старением организмов [37, 38]. Как известно, эпигенетика изучает наследуемые изменения активности генов во время роста и деления клеток - изменения синтеза белков, вызванные механизмами, не изменяющими последовательность нуклеотидов в ДНК. Эпигенетические изменения сохраняются при митотических делениях соматических клеток, и могут передаваться следующим поколениям. Процессы, которые участвуют в регуляции синтеза белков, это метилирование и деметилирование ДНК, ацетилирование и деацетилирование гистонов, фосфорилирование и дефосфорилирование транскрипционных факторов и другие внутриклеточные механизмы. Эпигенетические изменения направлены на адаптацию организма к изменяющимся условиям существования. Впервые термин «эпигенетика» предложил генетик Waddington (1942). Разница между генетическими и эпигенетическими механизмами наследования заключается в стабильности и воспроизводимости эффектов [39].

Выявлено влияние метилирования ДНК на плейотропные аллели, связанные с различными заболеваниями (возрастные патологии, включающие рак, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера), которые уменьшают продолжительность жизни. Следовательно, для клинической медицины необходимо понять связь между эпигенетическим старением и продолжительностью здоровой жизни. Предупреждение возрастного метилирования ДНК или даже возврат к базовому состоянию может явиться способом лечения возрастной патологии. Известно понятие «эпигенетического дрейфа», это изменение геномного ландшафта метилирования ДНК в зависимости от возраста. Эпигенетический дрейф влияет на большую часть генома, предполагая глобальное дерегулирование паттернов метилирования ДНК с возрастом. Механизм дрейфа зависит от ткани, что позволяет создавать модели прогнозирования возраста. Другой аспект метилирования, не зависящий от ткани, нацелен на пути дифференцировки стволовых клеток и воздействует на стволовые клетки, что может объяснить снижение функции стволовых клеток с возрастом. Связанное с возрастом увеличение метилирования ДНК нацелено на гены развития, перекрывая те, которые связаны с факторами риска заболеваний и с самим заболеванием, особенно с раком. Так, клетки в опухоли проявляют возрастные признаки метилирования ДНК. На эпигенетический дрейф также влияют генетические факторы. Таким образом, дрейф может стать биомаркером преждевременного или биологического старения и потенциально может быть использован в гериатрии для прогнозирования риска заболевания [40].

Возрастные изменения метилирования ДНК коррелируют с другими теориями - накопления мутаций, одноразовой сомы, запрограммированного старения. Последняя гипотеза была выдвинута в XIX в. А. Вейсманом, который предположил, что путём естественного отбора возник механизм для удаления старых особей с целью освобождения жизненного пространства и ресурсов для молодых поколений [41], это была первая попытка объяснить феномен старения и смерти многоклеточных организмов согласно теории естественного отбора и клеточной теории. Впоследствии эту теорию развил В.П. Скулачёв (теория фенотоза) [42].

Эволюционная теория по-новому смотрит на эпигенетическое старение и здоровье и помогает глубже интерпретировать связь между старением и метилированием ДНК [2]. Эволюционная теория предполагает, что старение является неизбежным результатом низкой эффективности естественного отбора по признакам, проявляющимся в конце жизни, основные гипотезы - нейтралистская теория накопления мутаций и селекционистская теория отрицательной плейотропии. Обе теории предсказывают возрастание генетической изменчивости с возрастом; теория отрицательной плейотропии также предсказывает

отрицательные генетические корреляции между признаками, связанными с приспособленностью, измеренными в начале и в конце жизни [43].

Множественные теории старения (например, свободнорадикальная, теория катастрофы ошибок, митохондриальная и др.) дополняют друг друга, но не могут предоставить модели, которые всесторонне предсказывают процессы старения на протяжении жизни и применимы для разных видов. Так, открытие Хейфликом репликативного старения переросло в исследования теломер и теломеразы, а старение, вызванное стрессом, стало известно как явление, не зависящее от теломер. Сигнальные каскады, индуцирующие старение, включают несколько опухолевых супрессоров или ингибиторов клеточного цикла, например, p53, ингибитор циклинзависимой киназы p16 Ink4a и другие. Стресс-индуцированное старение служит физиологическим барьером для онкогенеза *in vivo*, в то же время оно активирует ассоциированный со старением секреторный фенотип, вызывая хроническое воспаление. Появление воспаления при старении может быть связано с тем, что окислительный стресс стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-5, TNF- α , FAS и др.), которые могут активно влиять на уровень апоптоза клеток при старении [44, 45, 46]. Таким образом, в качестве биомаркеров клеточного старения могут также использоваться белки апоптоза (p16, p53 и др.) и цитокины.

Заключение

Современная геронтология началась в XX в. с обоснованных научных теорий старения и экспериментального поиска методов продления жизни. Теломеразная и редусомная теории старения Оловникова разрабатываются и в настоящее время. Исследуются также молекулярные каскады различных процессов, изменяющиеся при старении. Так, изучено участие FAS-, TNF-, AKT-, ERK- и NF-KB-зависимых путей в механизмах апоптоза в коре головного мозга и гипоталамусе при физиологическом и патологическом старении [44, 47]. Таким образом, исследования старения могут привести к использованию результатов в клинической медицине в будущем, примером может служить сенолиз [48].

Многофакторность процесса старения, увеличивающаяся с появлением коморбидности на поздних этапах онтогенеза человека, повышает вероятность смерти и затрудняет диагностику. Одна из актуальных тем - изучение стволовых клеток (потенциально бессмертных), способных к самообновлению и дифференцировке в клетки нескольких типов. Возможность научиться влиять на эти свойства или воспроизводить их *in vitro* открывает перспективу применения стволовых клеток в практической медицине [49, 50, 51, 52, 53]. Успешно развивается тема получения органоидов - трёхмерных культур клеток, повторяющих ключевые особенности морфологии, пространственной архитектуры и функции определённых органов (мозга, почки и др.) [54].

Таким образом, исследование механизмов старения является базой для создания новых терапевтических стратегий предупреждения и коррекции инволюционных изменений.

Литература

1. Фролькис В.В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. Киев: Наукова думка, 1981.
2. Mc Auley M.T. DNA methylation in genes associated with the evolution of ageing and disease: A critical review. *Ageing Res Rev.* 2021; 72: 101488. doi: 10.1016/j.arr.2021.101488.
3. Batalha C.M.P.F., Vercesi A.E., Souza-Pinto N.C. The Many Roles Mitochondria Play in Mammalian Aging. *Antioxid. Redox. Signal.* 2022. doi: 10.1089/ars.2021.0074.
4. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1957; 2: 298-300.
5. Jebari K., Charradi K., Mahmoudi M. et al. Grape Seed Flour Extends Longevity by Improving Multi-Organ Dysfunction and Age-Associated Oxidative Stress and Inflammation in Healthy Rat. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2022; 77 (3): 443-451. doi: 10.1093/gerona/glab259.
6. Kumar P., Osahon Ob W., Sekhar R.V. GlyNAC (Glycine and N-Acetylcysteine) Supplementation in Mice Increases Length of Life by Correcting Glutathione Deficiency, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Abnormalities in Mitophagy and Nutrient Sensing, and Genomic Damage. *Nutrients.* 2022; 14 (5): 1114. doi: 10.3390/nu14051114.
7. Liu D., Ouyang Y., Chen R. et al. Nutraceutical potentials of algal ulvan for healthy aging. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022; 194. P. 422-434. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.11.084.
8. Gaidamakova E.K., Sharma A., Matrosova V.Y. et al. Small-Molecule Mn Antioxidants in *Caenorhabditis elegans* and *Deinococcus radiodurans* Supplant MnSOD Enzymes during Aging and Irradiation. *Mbio.* 2022; 13: Issue 1 e03394-21
9. Harman D. The free radical theory of aging. *Antioxid. Redox Signal.* 2003; 5 (5): 557-561.
10. Duan J., Li Y., Gao J. et al. ROS-mediated photoaging pathways of nano- and micro-plastic particles under UV irradiation. *Water Res.* 2022; 216: 118320. doi: 10.1016/j.watres.2022.118320.
11. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018; 15 (9): 505-522.
12. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol. Res.* 1998; 78: 547-581.
13. Gordon C.A., Madamanchi N.R., Runge M.S., Jarstfer M.B. Effect of oxidative stress on telomere maintenance in aortic smooth muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2022; 1868 (7): 166397. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166397.

14. Majewski M., Klett-Mingo M., Verdasco-Martín C.M. et al. Spirulina extract improves age-induced vascular dysfunction. *Pharm. Biol.* 2022; 60 (1): 627-637. doi: 10.1080/13880209.2022.2047209.
15. Zhang B., Pan C., Feng C. et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation. *Redox Rep.* 2022; 27 (1): 45-52. doi: 10.1080/13510002.2022.2046423.
16. He S., Zhou M., Zheng H. et al. Resveratrol inhibits the progression of premature senescence partially by regulating v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A (RELA) and sirtuin 1 (SIRT1). *Ren Fail.* 2022; 44 (1): 171-183. doi: 10.1080/0886022X.2022.2029488.
17. Kopalli S.R., Cha K.M., Cho J.Y. et al. Cordycepin mitigates spermatogenic and redox related expression in H₂O₂-exposed Leydig cells and regulates testicular oxidative apoptotic signalling in aged rats. *Pharm. Biol.* 2022; 60 (1): 404-416. doi: 10.1080/13880209.2022.2033275.
18. de Oliveira Zanuso B., de Oliveira Dos Santos A.R., Miola V.F.B. et al. Panax ginseng and aging related disorders: A systematic review. *Exp. Gerontol.* 2022; 161: 111731. doi: 10.1016/j.exger.2022.111731.
19. Ou K., Li Y., Liu L. et al. Recent developments of neuroprotective agents for degenerative retinal disorders. *Neural Regen Res.* 2022; 17 (9): 1919-1928. doi: 10.4103/1673-5374.335140.
20. Sadrkhanloo M., Entezari M., Orouei S. et al. Targeting Nrf2 in ischemia-reperfusion alleviation: From signaling networks to therapeutic targeting. *Life Sci.* 2022; 300: 120561. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120561.
21. Rodríguez E., Radke A., Hagen T.M., Blier P.U. Supercomplex Organization of the Electron Transfer System in Marine Bivalves, a Model of Extreme Longevity. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2022; 77 (2): 283-290. doi: 10.1093/gerona/glab363.
22. Дильман В.М. Большие биологические часы. (Введение в интегральную медицину). М.: Знание, 1986.
23. Hajishengallis G., Li X., Divaris K., Chavakis T. Maladaptive trained immunity and clonal hematopoiesis as potential mechanistic links between periodontitis and inflammatory comorbidities. *Periodontol.* 2022; 89 (1): 215-230. doi: 10.1111/prd.12421.
24. Shimizu S., Nagao Y., Kurabayashi A. et al. Effects of losartan on bladder dysfunction due to aging-related severe hypertension in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2022; 922: 174911. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174911.
25. Tan D.X., Manchester L.C., Reiter R.J. CSF generation by pineal gland results in a robust melatonin circadian rhythm in the third ventricle as an unique light/dark signal. *Med. Hypotheses.* 2016; 86: 3-9. doi: 10.1016/j.mehy.2015.11.018.

26. Khizhkin E.A., Ilukha V.A., Vinogradova I.A. et al. Physiological and Biochemical Mechanisms of Lifespan Regulation in Rats Kept Under Various Light Conditions. *Curr. Aging Sci.* 2017; 10 (1): 49-55.
27. Хорошинина Л.П. Гериатрия, глава: Нейроэндокринологическая (элевационная) теория старения и формирования возрастной патологии. Гериатрия. ГЕОТАР-Медиа. 2019.
28. Frolkis V.V. Stress-age syndrome. *Mech. Ageing Dev.* 1993; 69 (1-2): 93-107.
29. Хейфлик Л. Смертность и бессмертие на клеточном уровне. Биохимия. 1997; 11: 1380–1393.
30. Оловников А.М. Старение есть результат укорочения «дифферотены» в теломеразе из-за концевой недорепликации. *Известия АН СССР (Серия биол.)*. 1992; № 4. С. 641-643.
31. Olovnikov A.M. A theory of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theoretical Biology*. 1973; 1 (41): 181-190.
32. Al-Daghri N.M., Sabico S., Ansari M.G.A. et al. Endotoxemia, vitamin D and premature biological ageing in Arab adults with different metabolic states. *J. Biol. Sci.* 2022; 29 (6): 103276. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.03.026.
33. Fragkiadaki P., Renieri E., Kalliantasi K. et al. Telomerase inhibitors and activators in aging and cancer: A systematic review. *Mol. Med. Rep.* 2022; 25 (5): 158. doi: 10.3892/mmr.2022.12674.
34. Li P., Wang Z.Y., Li Y. et al. Bsu polymerase-mediated fluorescence coding for rapid and sensitive detection of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in telomeres of cancer cells. *Talanta*. 2022; 243: 123340. doi: 10.1016/j.talanta.2022.123340.
35. Phillippe M. Telomeres, Oxidative Stress and Timing for Spontaneous Term and Preterm Labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; S0002-9378(22)00303-9. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.024.
36. Оловников А.М. Первопричина старения заключается в укорочении редумер – перихромосомных линейных молекул ДНК, а вовсе не теломер – «линеек» биологического времени. *Феномен и ноумен времени*. 2005; 2: 294-316.
37. Джагаров Д.Э. Эпигенетика старения: прорывное направление геронтологии? *Успехи геронтол.* 2018; 31 (5): 628–631.
38. Gonzalo S. Epigenetic alterations in aging. *J. applied Physiol.* 2010; 109 (2): 586–597. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928596/>.
39. Смирнов В.В., Леонов Г.Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. *Лечащий врач*. 2016; 12.
40. Teschendorff A.E., J. West, S. Beck. Age-associated epigenetic drift: implications, and a case of epigenetic thrift? *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22 (R1): R7–R15. doi: 10.1093/hmg/ddt375
41. Вейсман А. Лекции по эволюционной теории, читанные в Университете во Фрейбурге (в Брейсгау) проф. Августом Вейсманом. Пг., 1918.

42. Скулачёв В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма. *Биохимия*. 1999; 64 (12): 1418-1426.
43. Ямпольский Л.И., Галимов Я.Р. Эволюционная теория старения у *Daphnia*. *Ж. общей биологии*. 2005; 66 (5): 416–424.
44. E.D. Bazhanova, V.N. Anisimov. Participation of FAS- and TNF-Dependent Pathways in Apoptosis Mechanisms in Hypothalamus in Physiological and Pathological Aging. *Advances in Gerontology*. 2020; 10 (4): 382–387. DOI: 10.1134/S2079057020040037
45. Kim S.H., Kang Y.J., Sung B. et al. MHY-449, a novel dihydrobenzofuro[4,5-b][1,8]naphthyridin-6-one derivative, mediates oxidative stress-induced apoptosis in AGS human gastric cancer cells. *Oncol. Rep.* 2015; 34: 288–294. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3984>
46. Matsui Y. Pathological state or cause of sarcopenia. *Clin. Calcium*. 2017; 27: 45–52. <https://doi.org/10.1111/ClCa17014552>
47. Bazhanova E.D., Teply D.L., Khuzhakhmetova L.K., Anisimov V.N. AKT, ERK and NFκB Signaling Pathways in Neurons of Hypothalamic Supraoptic and Paraventricular Nuclei in Aging Transgenic Mice with HER2/neu Overexpression. *J. Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2020; 56: 499–508.
48. Kameda M., Mikawa T., Yokode M. et al. Senescence research from historical theory to future clinical application. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2021; 21 (2): 125-130. doi: 10.1111/ggi.14121.
49. Абдыев В.К., Дашинимаев Э.Б., Неклюдова И.В. и др. Современные технологии получения первичных половых клеток человека in vitro. *Биохимия*. 2019; 84 (3): 330 - 342.
50. Бигильдеев А.Е., Пилунов А.М., Сац Н.В. и др. Клональный состав мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека: применение генетических штрих-кодов для исследования. *Биохимия*. 2019; 84 (3): 365-379.
51. Рыбцов С.А., Лагарькова М.А. Развитие гемопоэтических клеток в раннем эмбрионе млекопитающих. *Биохимия*. 2019; 84. №3. С. 297-313.
52. Kim W., Gwon Y., Park S. et al. Therapeutic strategies of three-dimensional stem cell spheroids and organoids for tissue repair and regeneration. *Bioact. Mater.* 2022; 19: 50-74. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.03.039.
53. Zheng A., Bilbao M., Sookram J. et al. Epigenetic drugs induce the potency of classic chemotherapy, suppress post-treatment re-growth of breast cancer, but preserve the wound healing ability of stem cells. *Cancer Biol. Ther.* 2022; 23 (1): 254-264. doi: 10.1080/15384047.2022.2052540.
54. Каплун Д.С., Фок Р.Э., Коростина В.С. и др. Увеличение эффективности соматического репрограммирования при нокауте гена *Kaiso*. *Биохимия*. 2019; 84 (3): 404 -412.