

ХАНТЫ-МАНСКИЙ АУТОНОМНЫЙ ОКРУГ – ЮГРА
БУ ВО «СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**МУЛЬТИОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ БИОБАНКИНГА
В ИССЛЕДОВАНИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСОБЕННОСТИ СТАРЕНИЯ
В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА**

Монография

Сургут
Издательский центр
2022

Авторы

Коваленко Людмила Васильевна,

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии
и общей патологии Сургутского государственного университета

Кривых Елена Александровна,

канд. мед. наук, заведующая кафедрой общественного здоровья,
здравоохранения и гуманитарных дисциплин Ханты-Мансийской
государственной медицинской академии

Воробьев Антон Сергеевич,

канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, ведущий научный
сотрудник НОЦ Сургутского государственного университета

Тер-Аветикян Луиза Грайровна,

ассистент кафедры патофизиологии и общей патологии
Сургутского государственного университета

Синюкова Татьяна Александровна,

научный сотрудник, старший преподаватель кафедры патофизиологии
и общей патологии Сургутского государственного университета

Кавушевская Наталья Сергеевна,

канд. биол. наук, доцент кафедры патофизиологии и общей патологии,
ведущий научный сотрудник НОЦ Сургутского государственного
университета

Сергазы Шынгыз Даулетханович,

PhD, научный сотрудник National Laboratory Astana,
Назарбаев Университет г. Астана, Казахстан

Шульгау Зарина Токтамысовна,

канд. мед. наук, заведующая лабораторией токсикологии и фармакологии
РГП «Национальный центр биотехнологии», г. Астана, Казахстан

Донников Максим Юрьевич,

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник,
старший преподаватель кафедры патофизиологии и общей патологии
Сургутского государственного университета

Морозкина Анна Владимировна,

канд. биол. наук, научный сотрудник НОЦ, преподаватель кафедры
биологии и биотехнологии Сургутского государственного университета

Гуляев Александр Евгеньевич,

д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник National Laboratory
Astana, Назарбаев Университет, г. Астана, Казахстан

УДК 612.66/68(035.3)
ББК 28.707.3я73
М901

Рецензенты:

д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и физиологии СурГУ
А. Н. Поборский;
д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник
Национального центра биотехнологий, Казахстан
Б. А. Ермекбаева

М901

Мультиомные технологии биобанкинга в исследовании возраст-ассоциированных заболеваний и особенности старения в условиях Севера : монография / Л. В. Коваленко, Е. А. Кривых, А. С. Воробьев [и др.] ; под ред. Л. В. Коваленко, А. Е. Гуляева ; Сургут. гос. ун-т. – Сургут : ИЦ СурГУ, 2022. – 184 с.
ISBN 978-5-89545-556-2

Мультиомные технологии, использующие огромные массивы данных генетики и ее разделов – геномики, транскриптомики, эпигеномики, протеомики и метаболомики, являются одним из главных инструментов постгеномной медицины, задачей которой является интеграция этих объемов данных с клиническими данными, наиболее вероятная в моделях биобанкинга, для решения специфических и уникальных проблем биомедицины, связанных с воздействием на человека климата и его изменений, прежде всего в циркумполярных зонах Севера.

В монографии представлены результаты анализа отечественных и зарубежных исследований по вопросам генетических и эпигенетических факторов риска преждевременного старения и возраст-ассоциированных заболеваний у лиц, проживающих в условиях Севера, а также собственных исследований возможности эпигенетической коррекции в рамках проекта создания биобанка с образцами биоматериала пациентов с наследственными, мультифакторными и инфекционными заболеваниями, направленного на переход к персонализированной медицине и технологиям здоровьесбережения на основе внедрения современных молекулярно-генетических технологий в диагностику наследственных и социально-значимых мультифакторных заболеваний как коренного, так и пришлого населения в ХМАО-Югре.

УДК 612.66/68(035.3)
ББК 28.707.3я73

ISBN 978-5-89545-556-2

© Коллектив авторов
© БУ ВО «Сургутский государственный университет», 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Введение	11
Глава 1. Концепции здорового старения	16
Глава 2. Старение и возраст-ассоциированные болезни	22
Глава 3. Эпигенетические механизмы клеточного старения и старения организма. Эпигенетические часы старения	36
Глава 4. Факторы риска преждевременного старения и возраст-ассоциированных заболеваний у лиц, проживающих в условиях Севера	43
Влияние глобального потепления на здоровье и благополучие жителей Арктики	61
Глава 5. Технологии торможения процессов старения и снижения риска возраст-ассоциированной патологии	70
Технологии омоложения	72
Глава 6. Стратегии замедления старения и снижения риска возраст-ассоциированной патологии	86
Фармакологические миметики ограничения калорийности	102
Средства с потенциальной антивозрастной активностью	113
Сенолитики	115
Глава 7. Мультиомные технологии в определении мишеней для коррекции процессов старения и перспективы их реализации на основе биобанкинга Югры	122
Заключение	135
Список литературы	138

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ – аденозиндифосфат
АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активные формы кислорода
ВАЗ – возраст-ассоциированные заболевания
ВВП – валовый внутренний продукт
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГББ – глобальное бремя болезней
гДНК – геномная дезоксирибонуклеиновая кислота
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
ИМТ – индекса массы тела
ИПСК – индуцированные плюрипотентные
стволовые клетки
КД – кетоновая диета
КМНС – коренные малые народы Севера
ЛПНП – холестерол – липопротеины низкой плотности
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
МС – метаболический синдром
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
ОЗВ – органические загрязняющие вещества
ПТМ – посттрансляционные модификации
СД – сахарный диабет
СК – стареющие клетки
ЦНС – центральная нервная система

- SOC – Selection, Optimisation, and Compensation,
выбор – оптимизация – компенсация
- AAV – adeno-associated virus, аденоассоциированный вирус
- CRM – mimetic caloric restriction, ограничение калорийности
с помощью миметиков
- PCP – preventive and corrective proactivity, профилактическая
и коррекционная проактивность
- DSB – double strand breaks, двухнитевые/двухцепочечные
разрывы
- DDR DNA – damage response, восстановление повреждений ДНК
- GPCRs – G-protein-coupled receptors, рецепторы,
сопряжённые с G-белком/семиспиральные
рецепторы, или серпентины
- RXFP3 – Relaxin/Insulin Like Family Peptide Receptor 3,
пептидный рецептор 3 семейства релаксинов
- INSL7 – Insulin-like peptide 7, инсулиноподобный пептид 7
- CRM – mimetic calorie restriction, миметики ограничения
калорийности
- CR – calorie restriction, ограничение питания
- FMT – Fecal microbiota transplant, трансплантации
фекальной микробиоты
- PRP – platelet-rich plasma, богатая тромбоцитами
плазма
- DASH – Dietary Approach to Stop Hypertension,
диетический подход к остановке гипертонии
- IF – Intermittent Fasting, прерывистое/интервальное
голодание
- CRM – Caloric restriction mimetic, миметик ограничения
калорийности
- SASP – senescence-associated secretory phenotype,
секреторный фенотип, связанный со старением

- FMT – fecal microbiota transplantation, трансплантация фекальной микробиоты
- MPTR – maturation phase transient reprogramming, транзиторное репрограммирование фазы созревания
- DALY – disability adjusted life years, годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности
- SCFA – short-chain fatty acids, короткоцепочечные жирные кислоты
- PRP – platelet-rich plasma, обогащенная тромбоцитами плазма
- eNOS – endothelial nitric oxide synthase, эндотелиальная синтаза монооксида азота
- SIRT1 – sirtuin 1, сиртуин 1
- mTORC1 – mammalian target of rapamycin complex 1, мишень рапамицина млекопитающих комплекс 1
- DASH – Dietary Approach to Stop Hypertension, диетический подход к остановке гипертензии
- IF – intermittent fasting, прерывистое голодание
- NAD⁺ – Nicotinamide adenine dinucleotide, никотинамидадениндинуклеотид
- AMPK, – AMP-activated kinase, АМФ-активируемая протеинкиназа
- FGF21 – fibroblast growth factor 21, фактор роста фибробластов 21 (эндогенный регулятор метаболизма глюкозы и липидов)
- PLA2G7 – platelet-activating factor acetylhydrolase, ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов
- CALERIE – Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy, комплексная оценка отдаленных эффектов снижения потребления энергии

- NIH – National Institutes of Health,
Национальные институты здоровья (США)
- NIA – National Institute of Aging (-АА)
Американский институт изучения старения
(Альцгеймеровская ассоциация)
- LSI – Latent Semantic Indexing,
латентно-семантическая индексация
- RLN2 – релаксин 2
- RLN3 – релаксин 3
- CFI – cardiac function index, индекс функции сердца
- GIT2 – G protein-coupled receptor kinase-interactor 2 isoform 4,
рекомбинантный белок человека GIT2
- PCP – preventive and corrective proactivity, корректирующая
и профилактическая деятельность
- TOR – Target Of Rapamycin, мишень рапамицина
- АМПК – AMP activated protein kinase, АМФ-активируемая
протеинкиназа
- TAME – Targeting Aging with Metformin, противодействие
старению с помощью метформина
- EGCG – epigallocatechin-3-gallate, эпигаллокатехин-3-галлат,
галлат эпигаллокатехина
- SASP – senescence associated secretory phenotype, ассоции-
рованный со старением секреторный фенотип
- NMN – nicotinamide mononucleotide,
никотинамид мононуклеотид
- β-ГБ – β-гидроксibuтират
- HSP90 – Heat shock protein 90, белок теплового шока 90
- BCL-2 – Apoptosis regulator Bel-2, регулятор апоптоза Bel-2
- BCL-XL – ключевой белок семейства BCL
(для лечения меланомы)

SCAP – severe community-acquired pneumonia,
тяжелая внебольничная пневмония

HIF-1a – индуцируемый гипоксией фактор 1-альфа

IRAK – interleukin-1 receptor-associated kinase 1,
цитозольная киназа

P38-MAPK – mitogen-activated protein kinase, сигнальные пути
митоген-активируемой протеинкиназы

D + Q – дазатиниб + кверцетин

GFP – green fluorescent protein,
меченые (флуоресцентные) белки

MiRNAs – МикроРНК, малые некодирующие молекулы РНК
(microRNA)

lncRNAs – длинные некодирующие РНК (днкРНК)

circRNAs – circular RNA, кольцевые РНК

ChIP-seq – chromatin immunoprecipitation sequencing,
хроматин- иммунопреципитационное
секвенирование, эпигеномика

RNA – секвенирование РНК, транскриптомика
sequencing

scRNA-seq – single-cell RNA-sequencing,
транскриптомика одиночных клеток

ВВЕДЕНИЕ

Мультиомные/мультиомиксные технологии являются одним из главных инструментов постгеномной медицины, свидетелями появления которой мы являемся в настоящее время. «Омиксными» принято называть технологии, основанные на достижениях генетики, геномики, транскриптомики, эпигеномики, протеомики и метаболомики.

Традиционно понятие «омика» используется при комплексном изучении четырех основных мишеней: генов, белков, транскриптомов и метаболитов. В целом, полагают, что состояние здоровья варьируется между людьми в зависимости от его генома, протеома, транскриптома и метаболома.

Данные омиксных технологий могут характеризовать поведение клеток, тканей и органов на молекулярном уровне и позволяют всесторонне понять этиологию заболеваний человека. Среди различных омиксных исследований именно генетические и геномные наиболее широко используются в биомедицине для обнаружения новых генов или локусов восприимчивости, связанных с различными заболеваниями. Протеомные исследования связаны со структурой, функцией и модификацией белков, экспрессируемых в биологической системе, в частности с посттранскрипционными модификациями, такими как фосфорилирование, метилирование и ацетилирование, которые приводят к транскрипции и трансляции одного и того же генома в различные типы протеомов. Эпигеномные исследования привлекают большое внимание только в последние годы. Они характеризуют эпигенетические модификации генома и направлены на понимание регуляции экспрессии генов. Транскриптомные исследования, в свою очередь, позволяют проводить полногеномную оценку паттернов экспрессии генов в клетках и тканях путем изучения полного набора РНК-транскриптомов. Наконец, метаболомные исследования характеризуют метаболиты, присутствующие в клетках, тканях и жидкостях организма, и определяют их колебания при различных болезненных состояниях¹. Таким образом, в резуль-

¹ Yang, Y. et al. Applications of multi-omics technologies for crop improvement // *Frontiers in Plant Science*. 2021. Vol. 12. P. 1–22.

тате совмещения различных типов омикс-исследований накапливается огромный объем данных дающих представление о клеточных и метаболических процессах, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой заболеваний.

Цифровая революция проложила путь к интеграции омических данных пациентов с литературными данными для открытия и новых биомаркеров, и новых лекарств².

В последнее время изучение омиксов расширилось за пределы указанных выше четырех основных типов, и можно указать уже довольно большой набор дополнительных типов омиксов, применяемых в биомедицинских исследованиях. Изучение омиков открыло для биомедицины область «big data» (больших данных)³. И постепенно самой большой проблемой становится крупномасштабный анализ данных и их интеграция с клиническими данными. Использование высокопроизводительных вычислительных платформ, включая кластеры, грид-вычисления и графические процессоры, требует особых структурных условий и особой технологической базы. Обработка данных омиксных исследований и применение к ним моделей биоинформатики требуют интеграции медицинских, биологических, математических и статистических знаний. Подобная интеграция наиболее вероятна в моделях биобанкинга, вообще биобанки становятся основой внедрения омиксных технологий и ключевым инструментом прогресса персонализированной медицины. Биобанкирование относится к процессу, с помощью которого образцы разных видов ДНК-содержащего биоматериала собираются для проведения мультиомных исследований и интегративного анализа, позволяющего улучшить наше понимание здоровья и болезней.

Эра «big data» и «прецизионной медицины» буквально заставляет современные биобанки проводить крупномасштабный анализ для выявления биомаркеров конкретных заболеваний, начиная с биологического или цифрового материала

² Olivier, M. et al. The Need for Multi-Omics Biomarker Signatures in Precision Medicine // International Journal of Molecular Sciences. 2019. Vol. 20, № 19. P. 1–13.

³ Subramanian, I. et al. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and its Application // Bioinformatics and Biology Insights. 2020. Vol. 14.

(например, биоизображений) с хорошо аннотированными клиническими и биологическими данными до точного описания мишеней для разработки лекарственных средств и описания таргетных путей терапии, что является важнейшим условием для диагностики и прогноза заболевания.

Особенно важен процесс биобанкирования для решения специфических и уникальных проблем биомедицины, связанных с воздействием климата и его изменений на человека, речь идет прежде всего о человеке в циркумполярных зонах Севера.

Очевидно, что следует иметь ввиду, что «здоровое старение» неизбежно станет приоритетной темой в России как и в других развитых странах, поскольку доля пожилых людей увеличивается. Причем проблема здорового старения в субарктической и арктической зонах имеет особую актуальность для коренных аборигенных народов, хотя эти же проблемы важны и для всей совокупности людей, проживающих в условиях Севера. Достаточно много статистических данных, свидетельствующих о том, что аборигены стареют быстрее, чем население северных регионов в целом, а пришлое население этих регионов стареет быстрее, чем население в умеренном климате. Условия Севера, очевидно, провоцируют появление большего количества хронических заболеваний в более раннем возрасте. Есть основания считать, что климатические и иные факторы, связанные с жизнью на Севере, делают пожилых людей аборигенных народов и всего населения субарктических зон более уязвимыми по риску возраст-ассоциированной патологии⁴. Несмотря на эту тенденцию к ускоренному старению и повышенный риск развития хронических возраст-ассоциированных заболеваний на Севере в настоящее время мало что известно о разработке мероприятий по укреплению здоровья и процессах реализации, которые поддерживали бы здоровое старение жителей северных регионов. Особенно недостаточно усилий по укреплению здоровья пожилых людей из числа коренных

⁴ Walker, J. D. Aging and frailty in first nations communities // Canadian Journal on Aging. 2020. Vol. 39, № 2. P. 133–144 ; Projections of the aboriginal population and households in Canada, 2011 to 2036 : The constitution act 1982 // Government of Canada Statistics Canada ; Department of Justice, 1982-2015.

народов, поскольку большая часть научной литературы построена в рамках европоцентристских парадигм, которые для коренных народов не всегда актуальны.

В настоящее время мы находимся в поворотном моменте, когда новые фундаментальные исследования и омиксные технологии создали надежду на получение значимых изменений системы здоровьесбережения, обеспечивающих продвижение идеи «здорового старения» пожилых людей как коренного, так и пришлого населения Севера. Реализация новых идей и технологий должна закономерно происходить в рамках создания фундаментальной платформы, концентрирующей фактические данные о «человеке севера» и генерирующей тренды здоровьесбережения в этих специфических условиях.

Очевидно уже, что реальное использование совокупности мультимных технологий наиболее продуктивно на базе регионального биобанка образцов ДНК, крови, тканей человека с созданием статистически значимых выборок образцов. Именно эта основа позволит исследовать и определить генетические и эпигенетические факторы риска преждевременного старения и возраст-ассоциированных заболеваний у коренных малых народов Севера (КМНС) и популяций Югры. В силу популяционного разнообразия народов Югры, включающего популяции аборигенного, коренного и пришлого населения, проявление воздействия специфических «северных» факторов, скорее всего, будут специфичными в каждой популяционной группе и могут потребовать дифференцированного подхода к профилактическим и корректирующим технологиям здоровьесбережения.

В монографии представлены результаты анализа отечественных и зарубежных научных публикаций по вопросам генетических и эпигенетических факторов риска преждевременного старения и возраст-ассоциированных заболеваний у лиц, проживающих в условиях Севера, а также некоторые собственные данные по возможностям эпигенетической коррекции, полученные в рамках реализации исследований, выполненных при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2022-05-04 «Создание биобанка с образцами биоматериала пациентов с наследственными, мультифакторными и инфекционными за

болеваниями», направленного на переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения на основе внедрения современных молекулярно-генетических технологий в диагностику наследственных и социально-значимых мультифакторных заболеваний в Югре.

Авторы разделов монографии: Л. В. Коваленко, А. Е. Гуляев – Введение и Заключение; Е. А. Кривых – гл. 1; А. С. Воробьев, Л. Г. Тер-Аветикян – гл. 2; Синюкова – гл. 3; Н. С. Кавушевская – гл. 4; З. Т. Шульгау, Ш. Д. Сергазы – гл. 5; Ш. Д. Сергазы, З. Т. Шульгау – гл. 6; М.Ю. Донников, А.В. Морозкина – гл. 7.

*Коллектив авторов выражает благодарность
Фонду научно-технологического развития Югры
за финансовую поддержку исследований
в рамках научного проекта № 2022-05-04
«Создание биобанка с образцами биоматериала пациентов
с наследственными, мультифакторными
и инфекционными заболеваниями»*

Глава 1

КОНЦЕПЦИИ ЗДОРОВОГО СТАРЕНИЯ



В литературе значительное внимание уделяется концепции здорового старения. «Aging Well» – «хорошее старение» часто определяется как синоним «успешного старения», «позитивного старения», «активного старения», «устойчивого старения» и «оптимального старения», но чаще всего подразумевается именно здоровое старение – отсутствие возраст-ассоциированной патологии.

В научной литературе широко используется предложенная J. W. Rowe и R. L. Kahn⁵ «модель успешного старения», основанная на трех критериях с акцентом на поддержание физического здоровья и предотвращение болезней: (I) отсутствие болезней и инвалидности; (II) высокие когнитивные и физические функции; (III) активная жизнь. Однако ориентация этой модели только на медицину подвергается критике сразу по нескольким аспектам: пренебрежение социальными и недооценка влияние контекстуальных факторов; исключение вопросов культурных различий; игнорирование взаимодействия людей с их окружением; недооценка вопросов психического благополучия; отсутствие учета изменений, которые накапливаются у человека в течение жизни, а также процесса его развития на протяжении всей жизни; и что особенно важно – возможность успешного старения для людей с хроническими заболеваниями или инвалидностью.

Понятие «успех» часто связано с экономическими или материальными достижениями, особенно в западной культуре, где идеал представлен образом жизни элит, успешных в силу своих удачных финансовых решений и соблюдения рекомендаций по укреплению здоровья, теми же, кто оказался в менее благоприятных обстоятельствах зачастую просто пренебрегают или даже порицают. Успех – это успех победителей и только, а не здоровое старение как таковое.

⁵ Rowe, J. W. et al. Successful ageing // Gerontologist. 1997. Vol. 37, № 4. P. 433–440.

Еще одна модель успешного старения – Selection, Optimisation, and Compensation (SOC) ⁶, постулирует, что более успешны пожилые люди, преодолевающие свои физические и умственные недостатки, делающие все возможное лично каждый в своих условиях для достижения своих целей. Точно так же было теоретизировано успешное старение в рамках профилактической и коррекционной проактивности (PCP – preventive and corrective proactivity) ⁷. Согласно структуре PCP, старые люди вероятно будут испытывать множественные стрессы, связанные с процессом старения, – болезни, социальные потери и несоответствие своей личности окружающей их среде. Однако они также способны пережить старение успешно в той степени, в которой они могут обращаться к внутренним и внешним ресурсам выживания, таким как надежда (внутренний) и доступная социальная поддержка (внешний), а также участие в корректирующем и адаптивном поведении (например, планирование будущего).

Кроме того, следует указать, что эмоциональное благополучие играет решающую роль в процессе старения и находится под влиянием ряда факторов, важнейшим из которых являются социальные отношения. Более того, зачастую у пожилых людей фиксируется более высокий уровень эмоционального благополучия по сравнению с более молодыми. Устойчивость – еще один фактор, который, как установлено, способствует здоровью и благополучию пожилых людей. Устойчивость обычно определяется как способность поддерживать и восстанавливать физическое и психологическое здоровье при столкновении со стрессорами как ежедневными, так и экстраординарными.

Включение более широких, немедицинских перспектив в модели старения вполне могут улучшить теоретические основы, ориентированные на целые сообщества, а также обеспечить индивидуальный подход.

⁶ Karlsen, I. L. et al. Exploring the Use of Selection, Optimization, and Compensation Strategies Beyond the Individual Level in a Workplace Context // *Frontiers in Psychology*. 2022. Vol. 13, P. 1–10.

⁷ Kahana, E. et al. Proactive approaches to successful aging: one clear path through the forest // *Gerontology*. 2014. Vol. 60, № 5. P. 466–474.

Подавляющее большинство опубликованных исследований сообщают, что нормы представления и осознания реальности старения различаются в разных культурах и зависят от них. L.-W. Hung, et al.⁸, сравнивая отношение к концепции здорового старения с точки зрения принадлежности к западной и иной культуре, установили, что пожилые люди иных культур придерживались более целостного представления о здоровом старении, выходящего за рамки только функциональной независимости, но включающего такие области, как семья, адаптация к возрастным изменениям, финансовая обеспеченность, личностный рост, духовность и позитивное мировоззрение. В странах Азии и в России в успешном старении большее значение имеют семейные отношения, чем это принято в западных моделях. Хотя некоторые области успешного старения, такие как физическое здоровье и экономическое богатство, могут быть одинаковыми в разных культурах, но их относительный вклад в благополучие варьируется.

Нет оснований не соглашаться с тем, что для всего мирового сообщества понимание условий и отношения к здоровью в различных культурах будет способствовать построению более исчерпывающего определения здорового старения, а также интеграции усилий в деле заботы о пожилем населении систем здравоохранения и социального обеспечения, особо значимых для КМНС.

Среди коренных народов отмечается повышенная распространенность хронических заболеваний, таких как диабет, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания. Кроме того, возрастные болезни, такие как деменция, более распространены среди коренного, чем пришлого населения и поражают аборигенов в более молодом возрасте (на 9–12 лет раньше).

Численность и продолжительности жизни большинства коренных народов Севера увеличивается в соответствии с общемировыми тенденциями. Большая часть их представителей,

⁸ Hung, L.-W. et al. Cross-cultural comparison between academic and lay views of healthy ageing : a literature review // *Ageing and Society*. 2010. Vol. 30. P. 1373–1391 ; Amin, I. Perceptions of successful aging among older adults in Bangladesh: An exploratory study // *Journal of Cross-Cultural Gerontology*. 2017. Vol. 32, № 2. P. 191–207.

которым сейчас около 60–65 лет, имеют хорошие шансы дожить до пожилого возраста, прожив ещё 16–20 лет. И понятно, что по мере старения этих популяций можно ожидать появления большего числа пожилых людей со сложными и хроническими возраст-ассоциированными болезнями и гериатрическими синдромами.

Очевидно, что многие проблемы старения и возраст-ассоциированных болезней связаны с образом жизни и поддаются коррекции, однако следует учитывать, что здоровье – это целостная концепция в общинах коренных народов. Кроме духовных, экологических, идеологических, политических, социальных и экономических факторов решающее значение для благополучия имеет связь с землей и водой, и нарушение этой связи может привести к ухудшению здоровья. Поэтому коренные народы придерживаются мировоззрения, в котором представление о себе является коллективистским и неотделимым от земли, семьи и сообщества, и этот взгляд, вероятно, имеет важное значение в их концепции старения.

В связи с изложенным необходимо рассмотреть важность профилактических подходов к здравоохранению среди пожилых людей и продвижения факторов, которые способствуют здоровому старению среди такой большой популяции людей, как популяция коренных народов Арктики, где проблема старения стоит особенно остро, например: на Аляске нынешние жители старше 60 лет (17 %) и почти 25 % всех жителей к 2030 г. будут пожилыми, а число жителей Аляски старше 65 лет увеличится в период с 2015 по 2045 гг. на 86 %, что значительно выше среднего национального показателя в США. При этом текущие медицинские услуги на Аляске будут недостаточны для того, чтобы справиться с этим резким увеличением популяции пожилых людей⁹.

Условия жизни Аляски типичны для всех регионов Севера, но уникальны в сравнении с «большой землей» – физическая и социальная изоляция, экстремальный климат, высокая

⁹ Foutz, J. D. et al. Challenges and barriers to health care and overall health in older residents of Alaska: evidence from a national survey // *International Journal of Circumpolar Health*. 2016. Vol. 75, № 1. P. 1–6 ; Alaska, S. O. Alaska population projections 2015 to 2045 // Department of Health and Human Services, Juneau, AK; 2016.

стоимость жизни, ограниченные ресурсы здравоохранения и пр. В этом смысле очень важно понимать, как пожилые жители Арктики воспринимают здоровое старение и как они концептуализируют свои проблемы и возможности, с которыми они сталкиваются на Крайнем Севере.

J. R. Peterson et al.¹⁰ исследовали отношения к здоровому старению и поведение, мотивированное здоровьем, пожилых людей центральной Аляски. Были найдены корреляции между благополучием и здоровьем с одной стороны и регулярными физическими упражнениями – с другой, между благополучием и возрастом, количеством лет проживания на одном месте и способностью адаптироваться к изменениям в своей жизни. Модель оптимизации поведения и компенсации нарушенных функций в той мере, в какой приспособляемость важна для хорошего старения. Подтверждение участниками исследования важности «приспособляемости» как черты, которая способствует их благополучию, тесно связано с концепцией устойчивости. Устойчивость определяется как способность поддерживать и восстанавливать физическое и психологическое здоровье при столкновении со стрессорами как повседневными, так и чрезвычайными, особенно важная в экстремальных условиях Крайнего Севера, где зимой световой день составляет менее четырех часов.

Явным признаком здорового старения были удовлетворенность своим этапом жизни, а также такие факторы, как финансовая безопасность, возможность комфортного проживания, доступ к коммунальным услугам, качество медицинской помощи и социализация, как хорошо известный компонент человеческого благополучия, поскольку одиночество и социальная изоляция являются реальностью для многих людей на Севере, будь то молодые или старые. При этом следует учитывать, что рост использования современных технологий во всем мире привел к повышению уровня одиночества и социальной изоляции в любом возрасте, а социальные связи смягчают воздействие жизненного стресса, повышают самооценку и обеспечи-

¹⁰ Peterson, J. R. et al. Healthy ageing in the far North: perspectives and prescriptions // International Journal of Circumpolar Health. 2020. Vol. 79, № 1. P. 1–8.

вают социальную поддержку в сообществе. Установлено, что социально активные пожилые люди имеют более высокую выживаемость, по сравнению с менее активными. Участники исследования указали на важность чувства общности и регулярной социализации, и одновременно возможность независимости. При всем противоречии этих факторов, они являются сущностью дружелюбного, но независимого пожилого жителя Севера. Интересно, что лишь немногие участники опросов называли проблемными зимние погодные условия – холод и снег, для большинства зима – реальность повседневной жизни, также не была показателем плохого самочувствия и не связана с аффектами поведения или стрессом – финансовая нестабильность.

Важной частью здорового старения было наличие цели в жизни и ощущение значимости. Можно считать, что цель – это психологический конструкт, связанный с самочувствием пожилых людей. Установлено, что симптомы тревоги, депрессии, безнадежности и физического упадка обнаруживаются у тех, кто определяет свою жизнь как бессмысленность¹¹. Те, у кого была цель, имели более сильное чувство контроля в течение своей жизни и высокий уровень удовлетворенности жизнью и своими достижениями в позднем возрасте и даже принятии смерти, более того, установлена связь между чувством целевой направленности и отсроченной летальностью¹².

Возможность проводить время с близкими друзьями и семьей, чувство общности и цель в жизни являются составными частями благополучия и здорового старения, а такие нематериальные факторы, как здоровое мышление и добрые отношения важнее для здоровья, чем поддающиеся измерению финансовые активы. Все это в целом поддерживает идею о важности устойчивости и цели в жизни и расширяет наше понимание пожилых людей на Крайнем Севере, а два относительно противоположных фактора здорового старения – «чувство общности» и «независимость», воплощают «арктический дух», поскольку они описывают сплоченное сообщество, которое ценит независимость.

¹¹ Reker, G. T. et al. Meaning and purpose in life and well-being: a life-span perspective // *Journal of Gerontology*. 1987. Vol 42, № 1. P. 44–49.

¹² Windsor, T. D. et al. Sense of purpose as a psychological resource for aging well // *Developmental Psychology*. 2015. Vol. 51, № 7. P. 975–986.

Глава 2

СТАРЕНИЕ И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ БОЛЕЗНИ



Старение (англ. aging) определяется как процесс взросления человека и представляет собой накопление изменений в его организме в течение его жизни. У людей старение относится к многомерному процессу физических, психологических и социальных изменений.

Старение населения – это увеличение числа и доли пожилых людей в обществе. Старение населения имеет три возможные причины: миграция, увеличение продолжительности жизни (снижение смертности) и снижение рождаемости.

Согласно докладу Организации Объединенных Наций (ООН) «Мировые демографические перспективы 2022 года»¹³ к 2050 г. старше 65 лет будет каждый шестой (16 % населения) человек в мире, в сравнении с каждым 11-м (9 % населения) – в 2019 г. К 2050 г. возраст каждого четвертого жителя Европы и Северной Америки будет входить в категорию людей 65 лет и старше. В 2018 г. в мире впервые в истории число людей в возрасте 65 лет и старше превысило число детей в возрасте до пяти лет. Согласно прогнозам, число людей в возрасте 80 лет и старше утроится со 143 млн в 2019 г. до 426 млн – в 2050 г. Общемировые демографические тенденции отчетливо проявляются и в России, если в 2020 г. на людей старше 65 лет приходилось четверть населения, то к 2060 г. их доля вырастет до 47 %. Ключевые факты:

- в период с 2015 по 2050 гг. доля населения мира старше 60 лет почти удвоится с 12 до 22 %;
- к 2020 г. количество людей в возрасте 60 лет и старше превысит количество детей в возрасте до 5 лет;
- в 2050 году 80 % пожилых людей будут жить в странах с низким и средним уровнем дохода.

¹³ Мировые демографические перспективы 2022 года : докл. Департамента по эком. и соц. вопросам Секретариата ООН. URL: <https://www.un.org/ru/un75/shifting-demographics>.

Темпы старения населения намного выше, чем в прошлом. Все страны сталкиваются с серьезными проблемами, связанными с обеспечением готовности их систем здравоохранения и социальных систем максимально использовать этот демографический сдвиг.

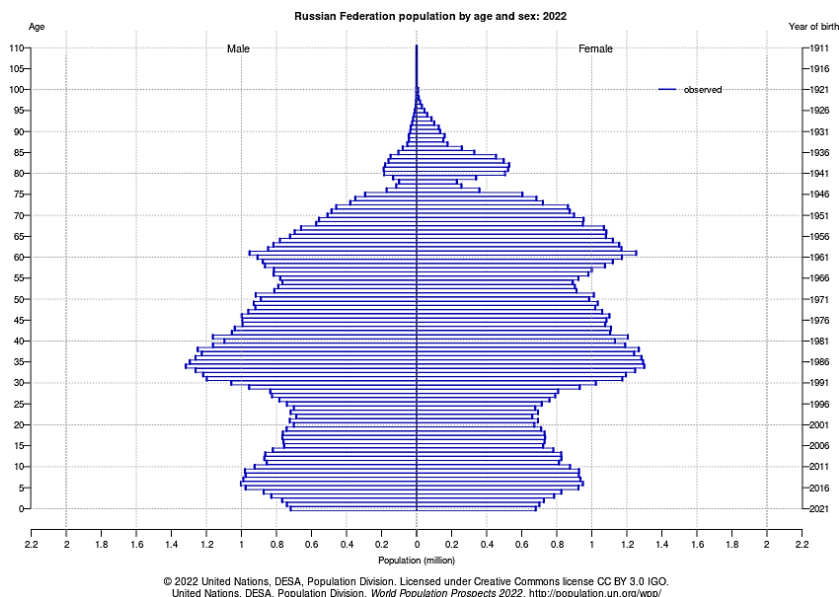


Рис. 1. Российская популяция 2022 г. в возрастно-половых категориях

Широко распространено мнение, что люди стареют с разной скоростью. Таким образом, метод, который измеряет «биологический возраст» или скорость физиологического старения независимо от хронологического возраста, может помочь выяснить механизмы старения и информировать о риске заболеваемости и смертности человека.

Старение населения не является ни неконтролируемым стихийным бедствием, ни проблемой, которая разрешится сама собой. В идеале неотвратимое старение должно происходить на фоне продолжительной, здоровой и счастливой жизни, но реальность далека от идеала... Около 80 % лиц пожилого и старческого возраста страдают множественной хронической

патологией. В среднем, у одного пациента старше 60 лет обнаруживается четыре-пять различных хронических заболеваний.

Кроме категории возраст-ассоциированной патологии еще используется термин «гериатрический синдром» для выделения клинических состояний у лиц пожилого и старческого возраста, отличных от категории «заболевание». Гериатрические синдромы составляют следующий перечень: дементные состояния; нарушение сна; снижение слуха, зрения; катаракта; недержание мочи; недержание кала; остеопороз; старческая астения¹⁴.

Изучение возможных внутренних темпов старения само по себе заслуживает уважения и по-прежнему мотивировано новаторским вопросом Р. Медавар: происходит ли старение в результате фундаментального процесса, независимого от явных болезней, хотя и подверженного их влиянию?¹⁵ Чтобы ответить на этот вопрос, исследование скорости старения человека должно столкнуться с экспериментальным препятствием, связанным с большой продолжительностью нашей жизни. В результате лонгитюдные исследования старения в когортах людей обычно требуют значительных ресурсов в течение многих лет. Воспроизводимая схема оценки биологического возраста, как измерения естественного возрастного прогрессирования, позволила бы анализировать и оценивать методы лечения, направленные на ослабление здоровья, связанное со старением, без необходимости проведения дорогостоящих долгосрочных исследований. Чтобы быть полезными, исследования измерения скорости биологического старения должны быть относительно стабильными во времени, учитывать старение на разных биологических уровнях и в идеале быть связаны с риском заболевания и смертностью. Ранние попытки оценить «биологический возраст» с использованием индивидуальных биомаркеров старения (например, длины теломер, скорости пульсовой волны, силы захвата и т. д.) дали лишь скромные корреляции с хронологическим возрастом.

¹⁴ Чукаева И. И., Ларина В. Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники // Лечебное дело. 2017. № 1. С. 6–15.

¹⁵ Medawar, P. B. An Unsolved Problem of Biology. London : H. K. Lewis and Company, 1952. 24 p.

Измерения биологического возраста на основе паттернов метилирования ДНК показали значительно более высокую корреляцию ($R^2 > 0,8$) с хронологическим возрастом, а также могут быть связаны с болезнью и смертью. Однако роль метилирования ДНК в процессе старения до сих пор во многом неясна; эпигенетические часы не учитывают более высокие биологические уровни, такие как физиология и фенотип, на которые предположительно влияют другие механизмы, связанные со старением.

Старение – сложный процесс, который проявляется практически во всех тканях и органах, представляется вероятным, а составные индексы, обобщающие многие молекулярные и физиологические признаки для оценки биологического возраста, могут обеспечить путь к лучшему пониманию. Все более популярным подходом для надежного измерения биологического возраста является машинное обучение, или искусственный интеллект, который обеспечивает построение математических моделей на наборе обучающих данных для прогнозирования целевой переменной. Машинное обучение используется для прогнозирования биологического возраста по образцам метилирования ДНК, а также транскриптомным и протеомным данным. В 2021 г. E. D. Sun et al.¹⁶ представили программу машинного обучения как многообещающую основу для измерения биологического возраста по широкому спектру физиологических, когнитивных и молекулярных признаков.

Несмотря на эти достижения, пока лишь немногие измерения биологического возраста объединяют признаки различных иерархических уровней (например, протеома, метаболома и фенома) и различных систем органов, в которых проявляется старение.

Старение, возможно, является одним из самых сложных молекулярно-биологических процессов. К тому же старение представляет собой многофакторный процесс и, хотя некоторые способствующие факторы могут быть уникальными для каждого человека, существует много общих этиологических факторов в разных популяциях.

¹⁶ Sun, E. D. et al. Predicting physiological aging rates from a range of quantitative traits using machine learning // *Aging* (Albany NY). 2021. Vol. 13, № 20. P. 23471–23516.

Большинство эукариотических организмов подвержены процессу старения по мере накопления клеточных и тканевых повреждений на протяжении всей жизни организма. Старение характеризуется накоплением молекулярных повреждений, вызывающих прогрессирующую потерю оптимальной функции организма, что в конечном итоге приводит к системной дисфункции и смерти.



Рис. 2. Признаки старения

Несмотря на невероятную сложность, старение может быть деконструировано как молекулярно-биологический процесс с рядом основных ключевых функций, представляющих собой последовательную сигнатуру, потенциально поддающихся терапевтическим корректирующим вмешательствам, с помощью которых возможно контролировать процесс старения.

Если рассматривать соотношение «старение – возрастные болезни», то резонно считать, что старение является одним из наиболее важных из известных факторов риска большинства хронических заболеваний. Однако процесс старения не имеет общих черт с какой-либо конкретной болезнью и, как предположил Л. Hayflick¹⁷, сам по себе не является болезнью, а повышает уязвимость к болезни.

¹⁷ Hayflick, L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both // PLoS genetics. 2007. Vol. 3, № 12. P. 2351– 2354.

Существует ряд клеточных и молекулярных механизмов, которые, как полагают, участвуют в процессе старения и определяют фенотип старения. Увеличение продолжительности жизни не означает здоровое старение или активное долголетие. Одной из главных проблем современного мира в связи со старением населения является рост возраст-ассоциированных заболеваний.

Старение является движущим фактором различных хронических болезней. На основании изучения глобального бремени болезней (ГББ) 92 нозологических единицы из 293 (31,4 %) заболеваний признаны возраст-ассоциированными¹⁸.

Наиболее часто в качестве заболеваний, связанных со старением, рассматривают нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания и метаболические болезни.

В настоящее время старение признается основной причиной болезней, сопутствующих человеку в позднем периоде жизни, и все же оно остается плохо изученным. Понимание биологии старения является одной из важнейших задач современных биомедицинских исследований.

До сих пор ведутся споры о том, является ли старение адаптивным и регулируемым процессом или просто следствием стохастического накопления повреждений, которое завершается глобальным состоянием сниженной физической формы, риском заболеваний и смертью. Точно так же остаются без ответа вопросы о том, является ли процесс старения обратимым и можно ли обратить его в омоложение, а также как старение организма отличается от клеточного старения и как последнее влияет на него.

С открытием полезных аспектов клеточного старения и доказательством того, что старение не ограничивается репликативными клеточными состояниями, произошло переосмысление нашего понимания старения с научной точки зрения.

Классически процесс старения характеризуется несколькими признаками (безусловно, нужно понимать, что это лишь признаки – гипотетические кандидаты): повреждение генома

¹⁸ Lubl6y,  . Medical crowdfunding in a healthcare system with universal coverage: an exploratory study // BMC Public Health. 2020. Vol. 20. P. 1–20.

и укорочение теломер, эпигенетические изменения, нарушение регуляции протеостаза и восприятия питательных веществ, митохондриальная дисфункция, коллапс пула стволовых клеток, нарушение межклеточной коммуникации и клеточное старение.

Таким образом, гипотеза клеточного старения, впервые обозначенная почти 60 лет назад и в настоящее время определяемая как реакция на стресс, при которой культивируемые клетки теряют способность к пролиферации необратимым образом, рассматривается как непосредственный фактор старения организма у позвоночных. Клеточное старение было установлено в основном для репликативных диплоидных клеток человека, выращенных *in vitro*. Однако поскольку подавляющее большинство клеток у млекопитающих непролиферируют, причинное влияние репликативности клеток на старение все еще остается спорным, и на современные взгляды влияет относительный успех сенолитических подходов, которые, по-видимому, останавливают и даже обращают вспять старение или инициируют состояние «омоложения». Второй важный аспект в этом контексте, появившийся совсем недавно, предполагает независимый от пролиферации механизм, подобный старению, в постмитотических клетках, включая нейроны, которые также могут быть вовлечены в процесс старения организма. Доказательство такого феномена окончательно повлечет за собой необходимость пересмотра определения того, что включает в себя клеточное старение, и бросит вызов недооцененной до сих пор роли механизмов старения в нейродегенеративных расстройствах и других патологиях, возникающих в постмитотической среде. Таким образом, консолидация постмитотического клеточного старения, особенно в контексте нейронов, также является убедительным аргументом в пользу до сих пор спорно обсуждаемой функциональной взаимозависимости клеточного старения и старения организма как такового.

Хотя основные молекулярные механизмы старения остаются предметом дискуссий, несколько ключевых путей и процессов, связанных со старением, можно выделить. Они были концептуализированы в признаки старения, состоящие: из изменения межклеточных связей, клеточного старения, дерегуляции передачи сигналов о питательных веществах, эпигене-

тического сдвига, нестабильности генома, нарушенного протеостаза, митохондриальной дисфункции, истощения стволовых клеток, истощения теломер¹⁹. Именно указанные отличительные черты старения широко используется в геронтологии, хотя они и неидеальны и, возможно, другие механизмы, такие как ригидность внеклеточного матрикса, ретротранспозиции и воспаление также играют в старении важную роль.

Все известные к настоящему времени или, по крайней мере, большинство гетерогенных процессов, связанных со старением, в свою очередь, ассоциированы с возрастными заболеваниями. Например, клеточное старение связано с такими нозологиями как рак, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз, а также с большим перечнем легочных, нейродегенеративных и метаболических заболеваний.

Уже на генетическом уровне есть совпадение между генетикой старения и возраст-ассоциированными заболеваниями (BAЗ). Например, некоторые известные генетические мишени, связанные со старением, такие как mTOR, AMPK, IGFR, NF-kB, S6K, TGF- β , AT1, Fgf21, FOXO3a, SIRT1, HIF-1, NRF2 и Klotho также могут влиять на развитие множественных возраст-ассоциированных заболеваний.

Старение, возможно, является одним из самых сложных молекулярно-биологических и многофакторных процессов, и хотя некоторые способствующие старению факторы могут быть уникальными для каждого человека, в разных популяциях все же существует много общих этиологических факторов.

Старение и многие связанные со старением заболевания свидетельствуют о нарушении энергетического баланса, например, регуляция метаболизма глюкозы посредством канонической инсулинотропной системы является важным регулятором скорости старения. Изменение органелл, контролирующих энергию, и значительное снижение поглощения глюкозы являются признаком метаболической дисфункции. Во время стресса или временного истощения запасов глюкозы клеточный энергетический метаболизм рефлекторно переключается с глюкозы на

¹⁹ Lopez-Otin, C. et al. The hallmarks of aging // Cell. 2013. Vol. 153, № 6. P. 1194–1217.

жировой или белковый метаболизм, чтобы гарантировать выработку энергии. Это метаболическое изменение может вызвать окислительный стресс, поскольку катаболизм этих альтернативных источников энергии менее энергоэффективен и дает меньше АТФ. Теория свободных радикалов/окислительного стресса Хармана утверждает, что физиологическое железо и другие металлы в организме вызывают накопление активных форм кислорода (АФК) в клетках как побочный продукт нормальных окислительно-восстановительных реакций. АФК, по существу, являются побочными продуктами различных путей, которые участвуют в аэробном метаболизме. Накопление окислительного стресса является одной из наиболее реалистичных гипотез старения и нейродегенеративных нарушений. Этот окислительный стресс, в свою очередь, может вызвать повреждение ДНК в виде двухцепочечных разрывов (DSB – double strand breaks). Хотя процесс восстановления повреждений ДНК (DDR DNA – damage response) функционирует для восстановления этих DSB. Хорошо известно, что с возрастом DDR нарушается и больше не может оптимально выполнять эту функцию. Это приводит к индукции мутаций и/или хромосомных aberrаций, что в свою очередь может вызвать гибель клеток, а в крайних случаях – рак и нейродегенеративные расстройства. С возрастом снижается способность справляться с клеточными стрессами, в результате чего организм становится более склонным к широкому спектру патологий. Дефицит DDR сильно влияет на центральную нервную систему, состоящую из постмитотической ткани. Дисфункция DDR в зрелых нервных тканях связана как с преждевременным старением, так и с нейродегенеративными расстройствами.

Старение, как естественный патологический процесс, медленно развивается и координируется взаимодействием множества сигнальных систем в нескольких соматических тканях. W. Chadwick et al.²⁰ продемонстрировали, что такие сложные системы обладают некоторой степенью организации,

²⁰ Chadwick, W. et al. GIT2 acts as a potential keystone protein in functional hypothalamic networks associated with age-related phenotypic changes in rats // PLoS ONE. 2012. Vol. 7, № 5. P. 1–19.

при этом часть белков, так называемые «краеугольные камни», или хабы обладают большей регуляторной сетевой функцией. Нацеливание на такие белки облегчает регулирование этих сложных нарушений в отличие от контроля процесса в каждой молекулярной точке. Одним из таких хабов, который не так давно был идентифицирован, является GIT2 (транскрипт 2, взаимодействующий с рецепторной киназой, связанной с G-белком, белок, активирующий ГТФазу фактора рибозилирования АДФ (Arf-GAP – G protein-coupled receptor kinase interacting transcript 2, an ADP-ribosylation factor GTPase-activating protein) и белок, взаимодействующий с рецептором, сопряженным с G-белком (GPCR) класса A.²¹ GIT2 был идентифицирован как важный белок, связанный с несколькими аспектами процесса старения посредством латентно-семантической индексации (LSI low-grade squamous intraepithelial lesion). Поскольку GIT2 является потенциально важным хабом старения, теоретически он может представлять собой важную терапевтическую мишень. Однако каноническими терапевтическими мишенями являются рецепторы, ионные каналы, киназы и фосфатазы, следовательно, GIT2, будучи каркасным белком, не представляет собой эффективную лекарственную мишень. Недавно было продемонстрировано, что в дополнение к регуляции событий промежуточного клеточного метаболизма, таких как мобилизация кальция, GPCRs (G-protein-coupled receptors), также могут эффективно регулировать профили экспрессии нескольких сигнальных белков с помощью более медленных модальностей передачи сигналов, помимо традиционных функций, зависящих от G-белка²². Это говорит о том, что GPCRs можно использовать для регуляции экспрессии специфических сигнальных белков для повышения терапевтической активности.

²¹ Premont, R. T. et al. The GIT family of ADP-ribosylation factor GTPase-activating proteins. Functional diversity of GIT2 through alternative splicing // *Journal of Biological Chemistry*. 2000. Vol. 275. P. 22373–22380 ; Premont, R. T. et al. The GIT/PIX complex: an oligomeric assembly of GIT family ARF GTPase-activating proteins and PIX family Rac1/Cdc42 guanine nucleotide exchange factors // *Cellular Signalling*. 2004. Vol. 16, № 9. P. 1001–1011.

²² Roux, B. T., Cottrell, G. S. G protein-coupled receptors: what a difference a “partner” makes // *International Journal of Molecular Sciences*. 2014. Vol. 15, № 1. P. 1112–1142.

GPCRs также являются интересными кандидатами в лекарственные средства из-за их большого разнообразия, нацеливаемости и участия почти во всех физиологических процессах. Эта сложность передачи сигналов облегчает создание новых, селективных терапевтических средств GPCRs. В контексте метаболического старения выявлено последовательное снижение регуляции GPCRs, пептидного рецептора 3 семейства релаксинов (RXFP3 Relaxin/Insulin Like Family Peptide Receptor 3) в ЦНС, поджелудочной железе и печени ²³. Таким образом, эта ассоциация предполагает, что GIT2 может действовать как новый специфичный сигнальный адаптер старения для рецептора RXFP3.

Пептидный рецептор семейства релаксинов 3 RXFP3, ранее известный как GPCR135, был деорфанизирован путем идентификации его эндогенного лиганда релаксина-3 (RLN3), также известного как инсулиноподобный пептид 7 (INSL7 Insulin-like peptide 7). Этот родопсин-подобный рецептор класса A вместе с его семейством пептидов релаксина и их рецепторами является ветвью суперсемейства инсулина, которое состоит из инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 и 2 (IGF1 и -2). Этот рецептор, первоначально названный SALPR (соматостатин- и ангиотензиноподобный пептидный рецептор) преимущественно экспрессируется в ЦНС. В настоящее время в семейство релаксинов GPCR входят четыре класса, то есть RXFP1-4. В отличие от RXFP1 и RXFP2, RXFP3 и близкородственный класс его семейства RXFP4 соединяются с Gαi, вызывая ингибирование продукции цАМФ через механизм, чувствительный к коклюшному токсину ²⁴.

Дальнейшее исследование функций этого рецептора показало, что RXFP3 может играть жизненно важную роль в некоторых связанных со старением расстройствах, поскольку

²³ Van Gastel, J. et al. The synergistic GIT2-RXFP3 system in the brain and its importance in age-related disorders // The gene-environment tango in the healthy and diseased brain : conference abstract. 6th Belgian Brain Congress. Belgium : Frontiers Media SA, 2016. P. 77–78.

²⁴ Bathgate, R. A. et al. Elucidation of relaxin-3 binding interactions in the extracellular loops of RXFP3 // Frontiers in Endocrinology. 2013. Vol. 4. P. 1–10.

была обнаружена связь с несколькими признаками старения, такими как окислительный стресс и реакция на повреждение ДНК, это практически аналогично эффектам вышеописанного GIT2, кроме того, установлена возможная роль RXFP3 в реакциях на стресс²⁵.

Хотя процесс старения представляет собой сложную сеть биологических процессов, уникальных для каждого человека, существуют различные общие молекулярные компоненты процесса старения, описываемые ниже.

Метаболическая и митохондриальная дисфункция. Метаболический синдром (МС), который в основном наблюдается у лиц позднего среднего и пожилого возраста, характеризуется резистентностью к инсулину и приводит к серьезным нарушениям, включая жировой липогенез, нарушение синтеза гликогена и поглощение глюкозы скелетными мышцами. Дисфункция жировой ткани, вызванная метаболическим синдромом, широко признана важным признаком процесса старения. Хотя многие пожилые люди, по-видимому, поддерживают нормальный индекс массы тела (ИМТ), они все-таки склонны к абдоминальному ожирению, что увеличивает вероятность развития у них метаболического синдрома. Кроме того, связанные со старением изменения метаболических путей и распределения жира в организме, по-видимому, являются активными участниками порочного круга, который является возможным ускоряющим фактором процесса старения, а также возникновения многих заболеваний. В клеточных метаболических путях глюкоза является наиболее используемым источником клеточной энергии и обычно вырабатывается из поступающих с пищей углеводов, но она также может образовываться в самом организме путем глюконеогенеза. Гликолиз является основным механизмом выработки энергии в самых разных клетках и тканях. Этот митохондриальный процесс метаболизма глю-

²⁵ van Gastel, J. et al. The RXFP3 receptor is functionally associated with cellular responses to oxidative stress and DNA damage // *Aging*. 2019. Vol. 11, № 23. P. 11268–11313 ; Tanaka, M. et al. Neurons expressing relaxin 3/INSL 7 in the nucleus incertus respond to stress // *European Journal of Neuroscience*. 2005. Vol. 21, № 6. P. 1659–1670.

козы в конечном итоге направлен на образование АТФ и восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД). Однако наряду с этим положительным эффектом митохондриальной энергетики, эти органеллы также являются основным источником АФК, которые были вовлечены в одну из наиболее хорошо описанных теорий старения – теорию окислительного стресса. АФК могут вызывать повреждения, непоправимо влияя на структуру многих молекул организма, которые являются мощными регуляторами естественного старения, например, теломерных участков ДНК.

В последние годы стало очевидным, что митохондриальная дисфункция может быть одним из центральных факторов, позволяющих метаболическим изменениям влиять на процесс старения²⁶. Что касается сигнальной системы RXFP3, интересно отметить, что идентифицированный ключевой фактор старения GIT2 также оказался мощным регулятором митохондриальной функциональности. Учитывая эти данные, неудивительно, что пептиды релаксина (RLN2 и RLN3) могут влиять на естественные защитные механизмы, например, во время окислительного стресса при ишемическом инсульте, и что GIT2 чувствителен к ишемическим процессам во многих тканях, а анализ полиморфизма одиночных нуклеотидов в больших когортах пациентов идентифицировал GIT2 как маркер, который придает предрасположенность к раннему началу инфаркту миокарда, гипертензии или хронической болезни почек²⁷.

Окислительный стресс. Окислительный стресс понимается как дисбаланс между образованием АФК и антиоксидантов в пользу АФК, что приводит к нарушению окислительно-восстановительной сигнализации и контроля, и в конечном

²⁶ Amorim, J. A. et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases // *Nature Reviews Endocrinology*. 2022. Vol. 18, № 4. P. 243–258 ; Zhao, Y. et al. The neuroprotective effects of intermittent fasting on brain aging and neurodegenerative diseases via regulating mitochondrial function // *Free Radical Biology and Medicine*. 2022. Vol. 182. P. 206–218.

²⁷ Leysen, H. et al. The et al. Relaxin-3 Receptor, RXFP3, Is a Modulator of Aging-Related Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 8. P. 1–22 ; The Relaxin-3 Receptor, RXFP3, Is a Modulator of Aging-Related Disease. Ibid. P. 1–22.

итоге, к молекулярной окислительной атаке. АФК включают нестабильные кислородные радикалы (например, супероксидные радикалы и нерадикальные молекулы, такие как перекись водорода), которые в умеренных концентрациях выполняют важные внутриклеточные сигнальные функции, например, для контроля нервной передачи и процессов иммунной регуляции. Более того, низкие уровни окислительного стресса, вызываемого АФК, оказываются даже полезными для организма. Среди прочего, R. Doonan et al.²⁸ установили, что они действительно могут увеличивать продолжительность жизни у дрожжей и *C. elegans*, демонстрируя роль АФК в запуске клеточной пролиферации и выживания в ответ на нормальные стрессовые условия и физиологические сигналы.

Тем не менее, уровни АФК могут увеличиваться в поврежденных или состарившихся митохондриях до сверхфизиологических уровней, а когда их продукция превышает возможности антиоксидантных систем, они могут вызвать необратимое молекулярное повреждение макромолекул (например, липидов, белков и нуклеиновых кислот), разрушение клеток, подобное тому, как это происходит при клеточным старением.

²⁸ Doonan, R. et al. Against the oxidative damage theory of aging: Superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans* // *Genes and development*. 2008. Vol. 22, № 23. P. 3236–3241.

Глава 3

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ И СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЧАСЫ СТАРЕНИЯ



Максимальный вклад генетики в скорость старения человека оценивается обычно примерно в 30 %. Полногеномные ассоциативные секвенирования показали, что локусы CFI/GAR1 и LINC00202 в значительной степени связаны с биологическим возрастом и возрастными заболеваниями. Фактор комплемента I (CFI) участвует в устранении патогенов, запуске воспаления и удалении дебриса из клеток и тканей. Варианты гена CFI связаны с возрастной дегенерацией желтого пятна, хроническими инфекциями и другими процессами старения. GAR1, кодируемый другим геном-кандидатом в локусе, является одним из четырех вспомогательных белков, связанных с теломеразным рибонуклеопротеиновым комплексом. Полиморфизмы GAR1 были связаны с различиями в острой реакции сердечного ритма на физическую нагрузку, что является предиктором смертности от всех причин и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Другие компоненты и эффекты теломеразы также связаны со старением.

Локусы количественных признаков экспрессии, влияющие на экспрессию LINC00202, в значительной степени связаны с возрастными эндофенотипами. Роль экспрессии LINC00202 остается неизвестной, но предполагается, что это стимулирует возрастные изменения фенотипа и возрастные сердечно-сосудистые заболевания, а также усугубляет реакции на окислительный стресс и потенцирует клеточное старение, однако точную роль LINC00202 в процессе старения еще предстоит определить²⁹. Среди генов, участвующих в старении, особенно выделяют p53 [471] и mTOR.

²⁹ Greco, S. et al. Noncoding RNA in age-related cardiovascular // Journal of molecular and cellular cardiology. 2015. Vol. 83. P. 142–155 ; Kour, S., Rath, P. C. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases // Ageing Research Reviews. 2016. Vol. 26. P. 1–21.

Поскольку генетика объясняет только 20–30 % процесса старения, то в настоящее время исследования более сосредоточены на изменениях эпигенетического ландшафта при старении. Эпигенетические модификации также стали считаться общими для процессов старения в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Термин «эпигенетика» был впервые введен C. Waddington³⁰, который представил судьбу клеток во время старения в виде мяча, катящегося по эпигенетическому ландшафту. После этого в конце XX в. были обнаружены лежащие в основе эпигенетические механизмы, такие как модификации гистонов и метилирование ДНК, и теперь все знают, что они играют существенную роль в регуляции экспрессии генов. В общем, гистоны связываются с ДНК, чтобы уплотнить ее, чтобы она соответствовала размеру ядра клетки. Это взаимодействие ДНК и гистонов является динамическим. Модификации хвостового домена гистонов небольшими молекулами могут изменить взаимодействие между ДНК и гистоном, тем самым изменяя доступность этой конкретной области генома. Таким образом, модификации гистоновых хвостов могут модулировать активацию, молчание или скорость транскрипции.

Метилирование ДНК относится к ковалентному связыванию метильной группы с 5-метилцитозином или с 6-метиладенином, катализируемое ДНК-метилтрансферазами. Метилирование до 5-метилцитозина является наиболее распространенным типом метилирования ДНК у эукариот и преимущественно происходит на цитозинах, предшествующих гуаниновому нуклеотиду, так называемых сайтах CpG. Более того, метилированные цитозины могут быть окислены до 5-гидроксиметилцитозина ферментами транслокации. Хотя у млекопитающих насчитывается около 28 миллионов CpG, эти сайты CpG очень разрежены на большей части генома, поскольку они кластеризуются в некоторых так называемых CpG-островках, которые часто располагаются на промоторах генов или в регуляторных последовательностях, включая энхансеры. Считается, что 5-метилцитозин подавляет экспрессию генов, предотвращая

³⁰ Waddington, C. H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters // *Nature*. 1942. Vol. 150. P. 563–565.

связывание факторов транскрипции с соответствующими промоторными областями. Более того, транслокация метилового CpG-связывающего белка 2 в метилированные CpG-сайты может подавлять транскрипцию за счет рекрутирования соответствующих ферментов, модифицирующих гистоны в этих областях.

Долгое время считалось, что старение генетически детерминировано, и исследования были сосредоточены на конкретных генах и путях, которые могли быть нацелены на продление жизни.

Открытие того, что мутации в гене *daf2*, кодирующем инсулиноподобный фактор роста 1, было достаточно для удвоения продолжительности жизни *C. elegans*, стало огромной вехой в исследованиях старения³¹.

Однако со временем взгляды на старение изменились, стало известно, что старение не только сопровождается изменениями в эпигенетическом ландшафте, но и частично индуцируется этими изменениями.

Появились так называемые «часы метилирования ДНК», или «эпигенетические часы старения» для определения биологического старения. Стали развиваться гипотезы о том, что эпигенетические изменения лежат в основе связанной с возрастом метаболической дисрегуляции и других факторов риска ускорения старения.

Одним из наиболее поразительных открытий считается измененный характер метилирования цитозина цитозингуаниновыми динуклеотидами, называемыми сайтами CpG, в геномах человека и мыши при старении³². Эти изменения очень точно коррелируют с возрастом человека. На этой основе предлагается рассматривать изменение уровня метилирования 353 CpG как эпигенетические часы для человека³³, которые измеряют клеточный возраст в различных типах тканей со значительно более высокой точностью, чем классические мар-

³¹ Kenyon, C. et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type // *Nature*. 1993. Vol. 366. P. 461–464.

³² Horvath, S. et al. Aging effects on DNA methylation modules in human brain and blood tissue // *Genome Biology*. 2012. Vol. 13, № 10. P. 1–18.

³³ Schmeer, C. et al. Dissecting Aging and Senescence – Current Concepts and Open Lessons // *Cells*. 2019. Vol. 8. P. 1–28.

керы старения, такие как длина теломер. Поскольку эпигенетическое старение связано с продолжительностью жизни, то эти часы отражают скорее биологический, а не хронологический возраст. Оценка биологического возраста на основе метилирования ДНК была проведена с высокой точностью и неоднократно доказана. В качестве «оценщика возраста» часы эпигенетического старения начинают рутинно использовать для оценки эпигенетического (биологического) возраста ДНК.

Положительную разницу между эпигенетическим и хронологическим возрастом предлагают считать эпигенетическим ускорением, как это происходит при синдроме Дауна и прогероидном синдроме Вернера. Явление ускорения эпигенетического старения также свидетельствует о том, что возрастные заболевания связаны с более высоким биологическим возрастом по сравнению с хронологическим возрастом. Ускорение эпигенетического старения может предсказать возрастные патологии, такие как рак, болезни сердца и диабет.

Описаны несколько типов эпигенетических часов метилирования ДНК, полученной из образцов цельной крови, кожи и слюны. Эпигенетическое ускорение старения позволяет предсказать в ближайшей перспективе время до смерти и количество сопутствующих заболеваний, время до появления рака и время до ишемической болезни сердца³⁴. В биологических часах старения, основанных на метилировании ДНК, основным показателем биологического возраста является метилирование исключительно рибосомной ДНК. Это позволяет точно охарактеризовать биологический возраст и показать реакцию организма на лечение старения и эффективные антивозрастные вмешательства.

Концепция эпигенетических часов была также использована для определения генетической связи между старением организма и старением в изогенных клетках *in vitro*, когда старение было вызвано, например, несколькими стрессорами, включая истощающую репликацию, сверхэкспрессию онкогена или радиационно-индуцированное повреждение ДНК.

³⁴ Lu, A. T. et al. DNA Methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan // Aging (Albany NY). 2019. Vol. 11, № 2. P. 303–327.

Эпигенетические часы на основе анализа метилирования ДНК в основном работают с использованием неконтролируемых методов машинного обучения (искусственного интеллекта) в CpG наборах обучающих данных. Модель регрессии позволяет автоматически выбирать определенный набор CpG, релевантных для прогнозирования возраста. На основе этого набора CpG можно использовать соответствующий математический алгоритм для прогнозирования возраста в любом другом наборе данных. Два наиболее проверенных типа часа достигают коэффициентов корреляции $> 0,9$ со средней ошибкой менее пяти лет³⁵. Опираясь на данные 30 различных типов тканей/клеток, происходящих от новорожденных до взрослых, эпигенетические часы S. Horvath были первым комплексным методом оценки возраста ДНК. Было продемонстрировано, что эти часы применимы к широкому спектру источников ДНК и возрасту от внутриутробного до старческого³⁶.

Количество сайтов CpG, которые использовались для оценки возраста, варьируется от тысячи до одного CpG в гене ELOVL2, но имеются данные о том, что большие наборы менее подвержены ошибкам и более надежны в использовании. В то время как многие эпигенетические часы были разработаны для точного предсказания хронологического возраста, некоторые из них были обучены отражать и биологический возраст, а также предсказывать последующую смертность от всех причин. Включив дополнительно девять возрастных клинических маркеров в контролируемый процесс машинного обучения, M. E. Levine et al.³⁷ разработали часы под названием DNAm PhenoAge, которые превзошли ранние эпигенетические часы в отношении предсказания продолжительности жизни и ее связи с возраст-ассоциированными болезнями. Применяя аналогичную стратегию, A. T. Lu et al. основывали свой выбор CpG

³⁵ Hannum, G. et al. Genome-Wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging // *Molecular cell*. 2013. Vol. 49, № 2. P. 359–367 ; Horvath, S. DNA methylation age of human tissues and cell types // *Genome Biology*. 2013. Vol. 14, № 10. P. 1–19.

³⁶ Horvath, S. *Ibid*.

³⁷ Levine, M. E. et al. An Epigenetic Biomarker of Aging for Lifespan and Healthspan // *Aging (Albany NY)*. 2018. Vol. 10, № 4. P. 573–591.

на хронологическом возрасте, поле и клинических маркерах смертности, разработали так называемые часы GrimAge³⁸.

Следует отметить, что анализ данных с применением нескольких существующих эпигенетических часов и с помощью свободно доступного программного пакета «methclock», облегчал использование для широкого круга людей.

Связанные с возрастом изменения уровней метилирования были выявлены не только у человека и мышей, но и у других видов млекопитающих, где скорость изменений коррелирует с продолжительностью жизни вида. Более того, было показано, что эпигенетические часы, построенные исключительно на метилировании рибосомной ДНК, эволюционно законсервированы у нескольких видов и реагируют на генетические и экологические вмешательства, модулирующие продолжительность жизни. Подобные часы млекопитающих могут предоставить полезные биомаркеры для изучения возрастных особенностей человека на моделях лабораторных животных. Кроме того, объективное определение биологического возраста в этих моделях облегчает поиск соединений, которые могут увеличить продолжительность жизни человека за счет замедления или обращения вспять процесса старения. Тем не менее, в текущем понимании физиологической значимости, лежащей в основе механизма эпигенетических часов, все еще существуют пробелы, которые должны быть закрыты в будущем, чтобы полностью определить эпидемиологический потенциал этого нового биомаркера старения.

Такие пробелы становятся очевидными на примере с известной животной моделью для исследования старения – голым землекопом. Несмотря на то, что у голого землекопа не наблюдается возрастного увеличения показателей смертности, и поэтому считается, что он не стареет, недавно было показано, что голый землекоп подвергается эпигенетическому старению, что определяется часами метилирования³⁹. Это противоречие может означать, что эпигенетические изменения на самом деле

³⁸ Lu, A. T. et al. DNA Methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan // Aging (Albany NY). 2019. Vol. 11, № 2. P. 303–327.

³⁹ Horvath, S. et al. DNA Methylation Clocks Tick in Naked Mole Rats but Queens Age More Slowly than Nonbreeders // Nature Aging. 2022. Vol. 2, № 2. P. 46–59.

не являются причиной каких-либо функциональных последствий процесса старения. Несоответствие эпигенетического и фенотипического старения может быть результатом эффективных компенсаторных механизмов противодействия возрастным изменениям, которые в норме ухудшают здоровье и уменьшают продолжительность жизни. Например, голый землекоп демонстрирует высокий уровень митохондриального окислительного стресса и действительно накапливает окислительные повреждения, однако предполагается, что высокий уровень шаперонов и протеасомного механизма обеспечивает чрезвычайно надежное поддержание протеостаза, что, в свою очередь, обеспечивает высокую продолжительность жизни⁴⁰.

Помимо профилей метилирования, другие эпигенетические маркеры, такие как ацетилирование гистонов также могут способствовать лучшему определению и дифференциации старения организма и клеточного старения.

Гипоацетилирование гистонов H3 и H4 после подавления гистон-ацетилтрансферазы p300 также вызывает старение. Этот механизм не зависит от активации генов p53, p21Cip1 и p16Ink4a, как показано для диплоидных фибробластах человека⁴¹. В этих условиях репликативный стресс протекает без участия ДНК, повреждение и активация контрольных точек приводит к резкой остановке клеточного деления в течение одного единственного клеточного цикла. Имеет ли значение такой механизм для клеточного старения в первичных клетках во время физиологического старения непонятно, что и требует дальнейшего изучения.

К настоящему времени ввиду изложенных фактов эпигенетические изменения можно считать отличительной чертой старения и появления возраст-ассоциированных болезней.

⁴⁰ Zuo, W. et al. Why naked mole-rats have high oxidative damage but live a long life: a simple explanation based on the oxidative stress theory of aging // *Advances in Geriatric Medicine and Research*. 2020. Vol. 2, № 1. P. 1–18

⁴¹ Priour, A. et al. p53 and p16INK4A independent induction of senescence by chromatin-dependent alteration of S-phase progression // *Nature Communications*. 2011. Vol. 2. P. 1–10.

Глава 4

ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА



Очевидно, что старение населения планеты – явление, ставшее заметным только в новейший период истории. Речь идет о демографическом процессе, который проявляется ростом числа пожилых людей в обществе, что связано одновременно со снижением рождаемости и смертности, а также ростом продолжительности жизни.

Население во всем мире резко стареет и, по оценкам, к 2050 г. популяция в возрасте 80 лет и старше будет составлять более 426 млн человек, что втрое превышает численность пожилых в 2020 г.

Более того, впервые в истории большинство людей могут рассчитывать дожить до шестидесяти и более лет. Увеличение продолжительности жизни потенциально может позволить пожилым людям оставаться вовлеченными дольше в обыденную жизнь, что приведет к положительным результатам для человека, его семьи и общества в целом. Однако увеличение продолжительности жизни не всегда связано с увеличением продолжительности хорошего самочувствия. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что глобальные показатели здоровья не улучшаются в процессе старения, а качество жизни в течение этих дополнительных лет ухудшается⁴². Для тех, кто живет более 60 лет функциональный спад и инвалидизация часто являются неизбежными, возникает повышенный спрос на услуги здравоохранения и социальной помощи при одновременном ограничении объема взносов, которые пожилые люди могут сделать для общества. Увеличение распространенности гериатрических синдромов, связанных с когнитивными нарушениями, недержанием мочи, делирием и травматическими

⁴² Beard, J. R. et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing // Lancet. 2016. Vol. 387, № 10033. P. 2145–2154.

заболеваниями нервной системы, ставит под угрозу независимость пожилого человека и увеличивает спрос на услуги здравоохранения и ухода за престарелыми.

«XX век был веком демографического подъема, XXI стал веком старения населения»⁴³, потому что такой быстрый, большой и повсеместный рост количества и доли пожилых людей никогда не встречался в истории цивилизации.

Регион Арктики, занимающий около 10 % всей суши планеты и являющийся одним из самых пустынных и наименее населенных районов мира, также не избежал этого глобального процесса постарения населения. Старение населения, или «серебрение» – это демографическая мегатенденция, которая может иметь глубокие социальные последствия в этом самом пустынном и наименее населенном регионе мира.

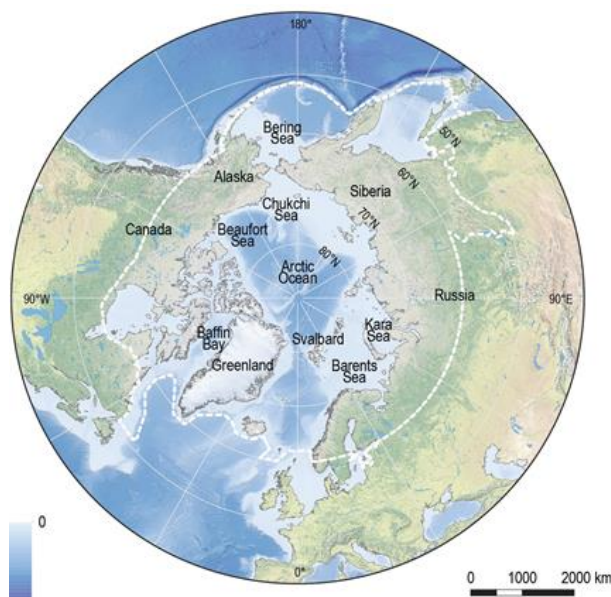


Рис. 3. География Арктического региона (Nordic Council of Ministers, 2014)

⁴³ Ageing and Health // World Health Organization : website. 2022. 1 oct. URL: <https://www.who.int/> (date of access: 20.10.2022).

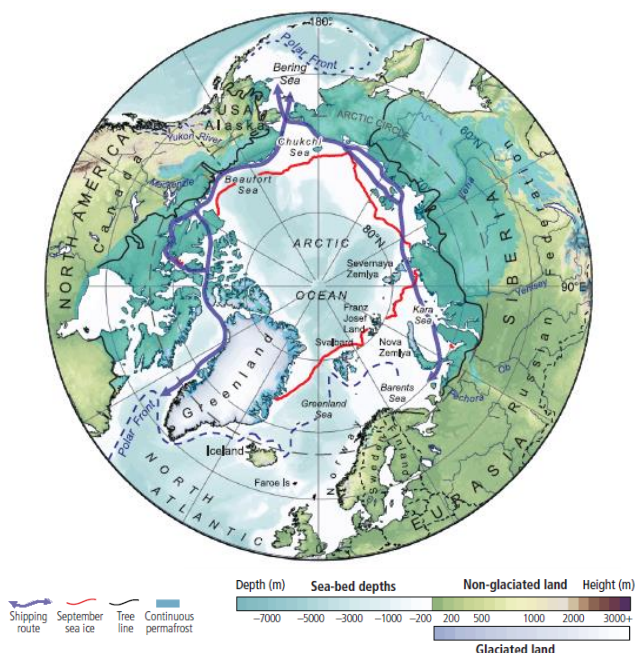


Рис. 4. Карта северного полярного региона (P. Fretwell. British Antarctic Survey)

К северным высоким широтам, или Заполярию принято относить территории, лежащие к Северу от 66 градуса 33 минут северной широты. В России к разряду северных относят около 64 % всей площади страны. Более 2/3 ее территории (10 млн м²), на которой полностью или частично расположены шесть республик, три края, десять областей, восемь автономных округов, относится к зоне экстремальных природно-климатических условий с повышенным риском для здоровья населения и издержками для хозяйственной деятельности. Суровость климата здесь определяется в основном длительной и жесткой зимой с очень низкими температурами, коротким и холодным летом, явлениями светового голодания, резкими перепадами атмосферного давления, температуры и влажности воздуха, сильными и частыми ветрами (иногда достигающими скорости 40–60 м/с), магнитными возмущениями, бедностью флоры и фауны и некоторыми другими факторами.

Ханты-Мансийский автономный округ – Югра (ХМАО-Югра), как и большинство территорий Сибири, по санитарно-экологической ситуации для человека, является гипокомфортной зоной. Отличительной особенностью ХМАО-Югры является продолжительная и холодная зима, резкие перепады температуры и атмосферного давления, недостаток ультрафиолета, измененный световой режим, геомагнитные возмущения. Помимо климатических факторов этому способствует дисбаланс химических элементов в почве, воде, растениях. Сочетание выраженных изменений солнечной активности, своеобразие поведения магнитных полей, колебаний температуры и барометрического давления, высокой влажности и жесткого ветрового режима, резкой фотопериодичности, выраженного ультрафиолетового дефицита обуславливает особую структуру климата северных территорий. Это, в свою очередь, предъявляет повышенные требования и дает определенную нагрузку на организм северян, заставляя его приспосабливаться к суровым климатическим условиям, координируя реакции основных жизненно важных систем и изменяя темп старения.

Усиление значимости приполярного и полярного регионов в экономике заставляет обращать внимание на сохранение здоровья населения в этом экстремальном по условиям жизнедеятельности регионе.

К настоящему времени накоплено большое количество данных, подтверждающих негативное влияние экологических условий Севера на здоровье человека. Северные территории Америки, Европы и Азии демонстрируют устойчивую тенденцию старения населения. На северных территориях Российской Федерации также отмечается быстрый рост доли пожилых людей, причем темпы старения в России быстрее, хотя собственно процессы старения начались позднее, чем в Скандинавии или на Аляске⁴⁴. Специфика российских регионов – более позднее, но более яркое старение населения. Данное обстоятельство может иметь отрицательное значение, поскольку у России будет меньше времени на адаптацию к последствиям старения.

⁴⁴ Emelyanova, A. S. et al. Ageing process as a part of human development in the High North // BOLD. 2010. Vol. 20, № 2. P. 22–29 ; Baron, M. et al. Aging, Health and Place from the Perspective of Elders in an Inuit Community // Journal of Cross-Cultural Gerontology. 2020. Vol. 35, № 2. P. 133–153.

Уже в 60–70-х гг. XX века было установлено, что наследственно обусловленные возможности механизмов адаптации пришлого населения не могут обеспечить длительное сохранение здоровья в экстремальных климатических условиях высоких широт. Климатозэкологические условия полярных и приполярных регионов в сочетании с техногенными факторами приводят к нарушениям приспособительных и развитию хронических стрессовых реакций в организме, становятся причиной более интенсивного использования и быстрого истощения адаптационных резервов организма человека в высоких широтах. Проживание в подобных условиях можно рассматривать как жизнедеятельность при дополнительных функциональных нагрузках, приводящих к развитию синдрома полярного напряжения, или северного стресса⁴⁵.

Синдром полярного напряжения является полисиндромом, который развивается в связи с глубокой перестройкой всех регуляторных, физиологических и обменных процессов. Он включает следующие основные звенья: оксидативный стресс, нарушение исходного типа метаболизма и синдромы северной тканевой гипоксии, иммунной дизадаптации, регенераторно-пластической недостаточности, гиперкоагуляции крови. В настоящее время северный стресс с его общепатологическими последствиями рассматривается как общеорганизменный синдром, присущий Северу.

Предполагают, что формирование негативной фазы северного стресса происходит следующим образом: эффекты мощных флюктуаций геомагнитных полей возникают практически во всех клетках человеческого тела, активируя свободно-радикальные реакции и вызывая на определенных этапах снижения защитных механизмов молекулярно-мембранные дефекты, или «окислительный стресс»⁴⁶. Свободнорадикальные и недоокисленные продукты, возникающие при этом, становятся

⁴⁵ Хаснулин В. И. и др. Преждевременное старение человека на Севере // Тезисы 13-го Междунар. конгресса по приполярной медицине, Новосибирск, 12–16 июня 2006 г. Новосибирск : РИЦ, 2006. С. 116–117.

⁴⁶ Депутат И. С. и др. Влияние климатозэкологических условий Севера на процессы старения // Журн. мед.-биол. исслед. 2017. Т. 5, № 3. С. 5–17.

одним из основных патогенетических факторов каскада нарушений функций клеток печени, клеток крови, иммунной системы, эндокринных желез, сосудов, сердца, других жизнеобеспечивающих систем. Центральная нервная система включается в общую реакцию на экстремальное воздействие в последнюю очередь. Иными словами, в случае северного стресса запуск адаптивных стресс-реакций и последующих «болезней дизадаптации» начинается с молекулярно-клеточных реакций всех органов и систем организма на геофизические воздействия. Дизадаптивные процессы, которые возникают из-за генерализованного молекулярно-мембранного клеточного дефекта, вызывающего нарушение функции ферментов и клеток иммунной, эндокринной и нервной систем, системы детоксикации и расстройства метаболизма, приводят впоследствии к развитию патологических расстройств у жителей Севера, усугубляемых действием хронического психосоциального стресса. В дальнейшем отмечаются замедление регенераторно-восстановительных процессов, быстрое истощение регуляторных нейроэндокринных механизмов, ускоренное прогрессирование заболеваний, выраженные процессы склерогенеза и преждевременное старение.

Несмотря на формирование у населения северных территорий определенных алгоритмов адаптационных функциональных перестроек, в силу ограниченности адаптационных возможностей и меньшей надежности функциональных систем наиболее уязвимыми к воздействию неблагоприятных климатогеографических факторов Севера являются люди пожилого возраста⁴⁷.

По мнению исследователей, нарушения приспособительных реакций и развитие хронических стрессов, возникающие при действии субэкстремальных климатозоологических условий Крайнего Севера, могут приводить к глубоким сдвигам в организме пожилого человека и являться важнейшими причинами ускорения процесса старения. Исследования, проведенные на Севере, позволяют предположить, что более быст-

⁴⁷ Агаджанян Н. А. и др. Воздействие внешних факторов на формирование адаптационных реакций организма человека // Новые технологии. 2010. № 2. С. 142–144 ; Bittel, J. H. Heat Debt as an Index for Cold Adaptation in Men // Journal of Applied Physiology. 1987. Vol. 62, № 4. P. 1627–1634.

Примерно три четверти из этих 4 миллионов проживают в городских районах, а примерно 10 % составляют коренные народы. Четыре миллиона, безусловно, довольно скромное число, но есть основания говорить о том, что изменилось в последующее десятилетие вследствие притока так называемого «пришлого» населения.

Рост населения в Арктике был и будет в обозримом будущем обусловлен в основном экономическими и геополитическими факторами, в первую очередь, ожидаемыми климатическими изменениями, экономическим ростом (благополучие в арктических регионах во многом зависит от использования ресурсов), исследованием неиспользованных природных ресурсов, открытием новых судоходных маршрутов с их коммерческими перспективами и потребностями в охране окружающей среды, а также военными факторами.

В настоящее время только Аляска, Исландия и Канадская Арктика имеют рост населения, связанный не только с положительным сальдо миграции, но и с естественным приростом населения ⁴⁹. А популяции, проживающие в северных частях Швеции, Финляндии и арктической части России наоборот снизились на 5–10 %.

В существующих сценариях население Арктики будет расти медленно, всего на 4 % в течение следующих двух десятилетий, в то самое время, когда, по прогнозам, население остального мира увеличится на 29 %. Однако новые коммерческие соображения и связанный с этим потенциальный приток мигрантов может быстро изменить прирост населения.

Показатели смертности и рождаемости для всех возрастов в приполярной зоне явно отличаются от общенациональных показателей в каждой стране. Одно из объяснений состоит в том, что Арктика богата коренными народами и национальный состав на Севере вносит существенный вклад в естественный баланс, средний возраст и другие демографические закономерности. Североамериканская Арктика является домом для трех основных групп аборигенов, т. е. инуитов, индейцев и метисов. Северные страны Скандинавии являются домом для самского народа. В России множество малочисленных коренных

⁴⁹ Arctic social indicators: ASI II: Implementation. Copenhagen : Nordic Council of Ministers, 2015. 329 p.

народов живут на севере, крупнейшие из которых якуты, коми и карелы. Процент от общего населения из коренных народов колеблется в широких пределах, от более чем 80 % в Гренландии и Нунавуте, 50 % – в Северо-Западных территориях Канады, 20 % – в Аляске и Юкон, 15 % – в арктической Норвегии и всего 3–5 % – в российской Арктике (кроме 30 % на Чукотке)⁵⁰.

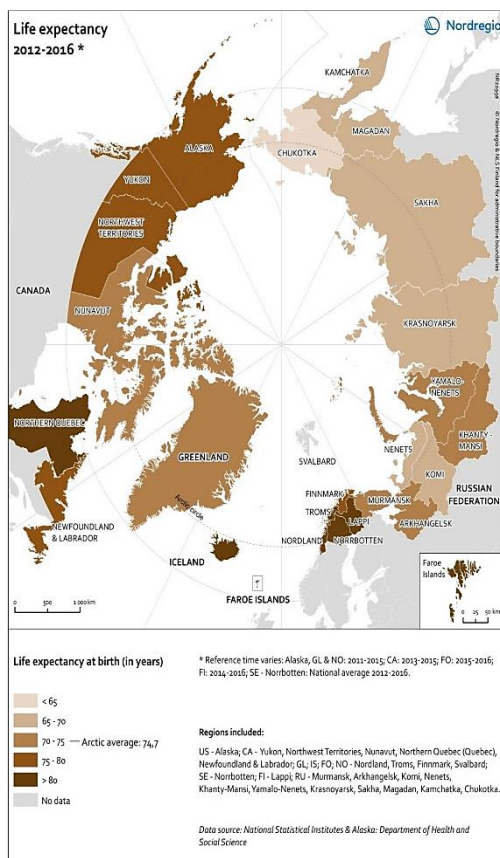


Рис. 6. Средняя продолжительность жизни в Арктическом регионе

⁵⁰ Emelyanova A., Rautio A. Aging population of the Barents Euro-Arctic Region // European Geriatric Medicine. 2012. Vol. 3, № 3. P. 167–173; Ibid. Perspectives for population aging in the Russian North // Journal of Population Ageing. 2013. Vol. 6. P. 161–187.

Понятно, что лучше рассматривать Арктику как популяционно неоднородную с точки зрения развития населения, в частности, в отношении старения населения. Коренные и некоренные северяне, сельские и городские жители, а также различающиеся во многих других аспектах жизни жители Арктического региона сложны для анализа старения и выявления «полярных» особенностей этого процесса.

Люди на циркумполярном Севере не все обладают одинаковым здоровьем. Существуют значительные различия между странами и регионами, а также внутри регионов между подгруппами населения, особенно между коренными и некоренными народами.

Неспецифические (холод, высокая влажность) и специфические (годовая световая аперiodичность) климатические характеристики территорий Крайнего Севера в сочетании с высоким уровнем антропогенного загрязнения окружающей среды в ряде районов выступают основными неблагоприятными факторами для здоровья человека. Безусловно, существенное различие в восприятии этих неблагоприятных факторов просматривается для коренных популяций и пришлого населения в пользу коренного населения. Но и не все народы Севера адаптированы к суровым климатическим условиям одинаково. Например, ненцы, якуты, эскимосы демонстрируют неплохую приспособленность к холоду. А народы, которые пришли на Север исторически недавно и прожили там не столь длительный период жизни, более предрасположены к сердечно-сосудистым заболеваниям (ханты, манси, инуиты, индейцы Канады).

На уровне восьми арктических государств существуют четкие межстрановые различия в общем индексе благополучия, или индексе человеческого развития (составной индекс здоровья, образования и стандартов жизни).

В целом циркумполярные регионы в основном делятся на четыре группы по состоянию здоровья:

- Страны Северной Европы занимают самые высокие позиции по каждому показателю здоровья между севером и на юге или между коренными и некоренными народами.

- Аляска, Юкон и Северо-Западные территории – состояние здоровья в этих юрисдикциях сопоставимо или даже лучше, чем в среднем по США и Канаде, однако в рамках этих

регионов существуют значительные различия между коренным и некоренным населением.

- Гренландия и Нунавут – у более 85 % населения коренных народов существует большой разрыв в состоянии здоровья между регионами и Данией и Канадой.

- Российская Арктика – показатели здоровья для регионов Европейского Севера, как правило, лучше, чем для Сибири. Но в целом, по данным 2012 г., Россия отставала от остальных стран, занимая 55-е место, в то время как другие арктические государства входили в число 20 ведущих стран мира. В период 2005–2009 гг. регионы российской Арктики демонстрировали существенное неравенство в состоянии здоровья, было зарегистрировано снижение ожидаемой продолжительности жизни, рост младенческой смертности и более высокие показатели заболеваемости туберкулезом, венерическими заболеваниями и некоторыми видами рака. Уровень убийств и самоубийств также, как правило, выше в циркумполярном регионе России, чем на остальной территории. Если смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в целом по России выше, чем в других регионах Европы, то смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в приполярной зоне демонстрирует ещё дополнительный рост. Хотя и в Скандинавии северные регионы имеют более высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, чем в среднем по стране. А среди коренных жителей Аляски смертность от ишемической болезни сердца возросла в 1980-х гг. и начала некоторое снижение к концу 1990-х гг., но продолжает оставаться гораздо выше, чем в среднем по стране⁵¹.

С возрастом частота сердечно-сосудистых заболеваний неуклонно растет во всем мире. Проживание человека в суровых климатогеографических условиях Арктики сопряжено с преждевременным старением, более ранним и частым развитием возраст-ассоциированных болезней. На европейском Севере России в исследовании были отмечены положительные связи параметров периферического и центрального кровяного давления, аугментационного давления и аугментационного индекса и отрицательная корреляция времени возврата отраженной волны

⁵¹ Ibid. Population ageing dynamics in the North Atlantic region of the // Vienna Yearbook of Population Research. 2016. Vol. 14. P. 67–88.

и амплификации пульсового давления с показателями старения, что указывает на возрастное снижение эластичности артерий⁵². Также обнаружена отрицательная связь показателя субэндокардиальной жизнеспособности миокарда с северным стажем и биологическим возрастом мужчин. Результаты исследования имеют теоретическую значимость: они продемонстрировали потенциальное участие сосудов в патогенезе преждевременного старения и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на скудость данных о динамике населения на субнациональном уровне, старение общества было признано мощной мегатенденцией для Арктики. Имеющиеся статистические данные показывают: аборигены Арктического региона стареют быстрее, чем население остальных регионов страны в целом; старение сопровождается большим количеством хронических состояний в более раннем возрасте. Эти различия в состоянии здоровья делают аборигенов старшего возраста наиболее уязвимыми категориями населения.

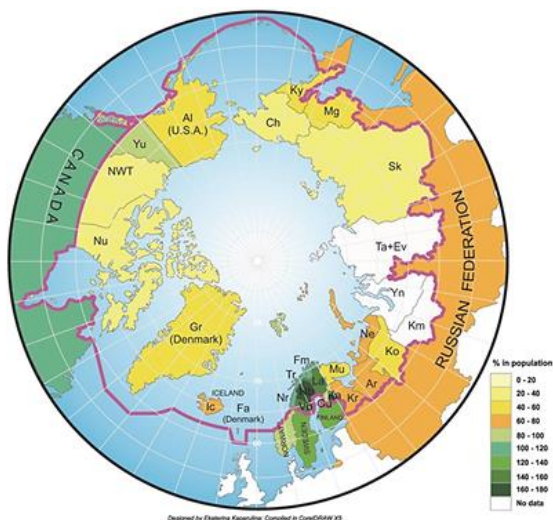


Рис. 7. Процент популяции старше 60 лет в Арктическом регионе

⁵² Ким Л. Б. и др. Взаимосвязь показателей старения, центральной гемодинамики и жесткости артерий у мужчин на Европейском Севере России // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, № 1. С. 39–47.

Например, большая часть аборигенов Канады в возрасте 55+ сообщают, что живут с тремя или более хроническими болезнями. Возраст-ассоциированная патология появляется у них в гораздо более молодом возрасте в сравнении с возрастом канадцев из сообществ «пришлого населения», живущего в приполярной зоне, а коренные и пришлые северяне стареют гораздо быстрее, чем основная масса канадцев вне северных территорий. У северян непропорционально часто диагностируют диабет, почечную недостаточность и деменцию в гораздо более раннем возрасте, чем среди населения Канады в целом⁵³.

Для Евро-Арктического региона, расположенного в самой северной части Евразии, включающего приполярные территории России, Швеции, Финляндии и Норвегии, специфической региональной особенностью является то, что человеческая популяция, особенно ее коренная часть, имеют сравнительно худшее состояние здоровья, чем популяции из неарктических регионов тех же стран. Во всех странах этого циркумполярного региона выявлена значительно более низкая ожидаемая продолжительность жизни и более высокая смертность в сравнении с основной территорией. Уровень старения населения широко варьируется в зависимости от географического положения в пределах Евро-Арктического региона: доля населения в возрасте 60 лет и старше в среднем по всему региону составляет 19,9 %, но при этом в Кайнуу (полярный район Норвегии) – 51,1 %, в Лапландии (Финляндия) – 44,9 %, в Карелии – 23,5 %, Архангельской области – 23,0 %⁵⁴. Объяснить такое различие в доживании населения приполярных областей до пожилого возраста можно хотя бы частично тем, что Финляндия, Швеция и Норвегия уже реализовали комплекс мер, направленных на повышение уровня доживаемости до старости (Активный план старения в Норвегии, Программа старения и благополучия

⁵³ Wilson, K. et al. Aging and health: an examination of differences between older aboriginal and non-aboriginal people // Canadian Journal on Aging. 2010. Vol. 29, № 3. P. 369–382 ; Walker, J. D. Aging and frailty in first nations communities // Canadian Journal on Aging. 2020. Vol. 39, № 2. P. 133–144.

⁵⁴ Shetty, A. K. et al. Emerging Anti-Aging Strategies – Scientific Basis and Efficacy // Aging and Disease. 2018. Vol. 9, № 6. P. 1165–1184.

в Финляндии и др.), а в России такие программы пока не реализованы⁵⁵.

Россия принадлежит к странам со «старым» населением. В течение последних 5 лет в населении большинства федеральных округов России непрерывно увеличивалась доля лиц в возрасте 65 лет и старше. Общая тенденция заключается в увеличении численности лиц пожилого возраста в населении страны; в то же время имеют место значительные различия для северных регионов. Так, наименьшая доля населения в возрастных группах старше 65 лет отмечена в национальных регионах Севера⁵⁶.

Смещение показателей увеличения заболеваемости и смертности коренных жителей Севера (особенно от сердечно-сосудистой патологии) на молодой и средний возраст, а также отличия хронологического и биологического возраста позволяют предполагать вероятность ускорения процессов старения у коренного населения на Севере. Также обнаружена отрицательная связь показателя субэндокардиальной жизнеспособности миокарда с северным стажем и биологическим возрастом мужчин. Результаты исследования имеют теоретическую значимость: они продемонстрировали потенциальное участие сосудов в патогенезе преждевременного старения и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В целом же, малочисленность и не очень большая информативность работ, описывающих процессы старения на Севере, отсутствие данных о механизмах и причинах значительного сокращения активной продолжительности жизни пришлого населения высоких широт, отсутствие валидированных сведений и фактов относительно течения процессов старения коренного населения Севера требуют проведения специальных исследований особенностей старения жителей Севера.

В связи с вышеописанным неизбежно встают вопросы: Как арктические сообщества адаптируются к старению насе-

⁵⁵ Golubeva E., Emelyanova A. Aging in sparsely-populated areas of the Barents Euro-Arctic Region: social-demographic context // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009. Vol. 13, № 1. P. 684–690 ; Burgess, A. Aging-in-place: present realities and future directions // *The Forum on public policy*. 2007. Vol. 1. P. 1–17.

⁵⁶ Чистякова Н. Е. Старение российского населения: современное состояние и перспективы // *Экономика и управление*. 2016. № 11. С. 56–61.

ния и как пожилые люди могут лучше интегрироваться в общественную жизнь? Какую роль могут сыграть пожилые граждане в экономическом, культурном и политическом развитии? И кардинальный вопрос, более актуальный для региона Арктики, чем для остальных регионов Земли – как можно обеспечить «здоровое старение»?

Большая часть литературы по вмешательствам для укрепления здоровья и благополучия коренных народов, профилактике/лечению хронических возраст-ассоциированных болезней состоит из совокупности знаний, основанных главным образом на европоцентристской онтологии и эпидемиологии. Этот европоцентристский подход фокусируется на бинарных понятиях «нормально/ненормально» и «хорошо/нехорошо» и во многом игнорирует различные социальные, культурные и политические факторы, сильно влияющие на здоровье и благополучие жизни человека коренной народности.

Предложения «перецентрировать» программы вмешательств по стимуляции здорового старения для коренных народов с учетом социально-политических, культурных и исторических контекстов представляются нам разумными. Кроме того, знания и практика коренных народов могут быть чрезвычайно значимыми и актуальными для реализации программ здорового старения.

Традиционные подходы коренных народов могут создать возможности для преобразования «среднемировой» практики укрепления здоровья пожилого человека в локальные программы для коренных и некоренных сообществ Севера. Взаимный диалог и действия, вероятно, будут лучше поддерживать здоровое старение на протяжении всей жизни среди коренных народов и сообществ.

Предполагается, что коренные народы являются хранителями существенных наследственных (исторических) знаний оптимального существования на Севере, которые должны передаваться от прошлых поколений будущим поколениям. Кроме того, парадигма взаимодействия и связи с землей и водой, как ключевые элементы сохранения/восстановления самобытности коренных народов в сохранении целостности здоровья на протяжении всей жизни, должны активно использоваться в научном переложении.

В западной культуре стареющие люди из-за их естественной немощи и угасания обычно считаются социально-экономическим бременем общества, поскольку уже не могут внести своего вклада в общее благосостояние. Этим вероятно и объясняется, почему пожилые в таком обществе стремятся бросить вызов старению и продлить молодость. Напротив, коренные народы Севера сообщают, что старение приносит радость, поскольку это означает период в жизни, когда они завоевывают уважение и чувствуют себя ценными.

Можно вполне согласиться с мнением известных полярных исследователей, что мировоззрение коренного населения, его знания и способы познания являются необходимыми точками опоры и строительными блоками, которые должны быть использованы при разработке ориентированных на коренные народы мероприятий по укреплению здоровья⁵⁷.

В настоящее время мы находимся в критическом моменте для перехода к конструктивному взаимодействию с коренными народами северных сообществ в разработке и реализации программ, обеспечивающих охрану здоровья будущих поколений.

Несколько более подробно описано течение процессов старения на Севере у пришлого населения, чем у коренного. Зафиксировано достоверное увеличение скорости старения пришлого населения Севера в сравнении с жителями средних широт. Установлено, что смещение повозрастных показателей смертности и заболеваемости сердечно-сосудистой патологией на более молодые, трудоспособные возрастные периоды жизни свидетельствуют об ускорении процессов старения на Севере.

По мнению исследователей, нарушения приспособительных реакций и развитие хронических стрессов, возникающие при действии субэкстремальных климатоэкологических условий Крайнего Севера, могут приводить к глубоким сдвигам в организме пожилого человека и являться важнейшими причинами ускорения процесса старения. Исследования, проведенные на Севере, позволяют предположить, что более быст-

⁵⁷ Oosman, S. et al. Health promotion interventions supporting Indigenous healthy ageing : a scoping review // International Journal of Circumpolar Health. 2021. Vol. 80, № 1. P. 1–27

рое старение человека в высоких широтах обусловлено расходом физиологических резервов на борьбу с неблагоприятными факторами. Теории, объясняющие механизмы старения, позволяют связать развитие преждевременного старения в высоких широтах с дизадаптивными расстройствами, возникающими в результате синдрома полярного напряжения.

Ускорение процессов старения у пришлого населения на Севере подтверждается как смещением показателей увеличения заболеваемости и смертности (особенно от сердечно-сосудистой патологии) на молодой и средний трудоспособный возраст, так и несоответствием хронологического и биологического возраста⁵⁸. Адаптивные изменения в сердечно-сосудистой системе, обмене веществ влекут за собой нарушения в трофике тканей и органов, особенно тех, которые чувствительны к кислороду, глюкозе, в т. ч. и головного мозга. Трофические нарушения совместно с адаптивными изменениями центральной нервной системы приводят к тому, что клетки головного мозга становятся стрессонеустойчивыми и подвергаются гибели. В связи с этим фактом процессы старения головного мозга, как составляющая старения организма в целом, на Севере происходят в более быстром темпе, чем в южных регионах России. Наблюдается большая чувствительность головного мозга к воздействию внешних средовых факторов, во многом обусловленная возрастными изменениями нейроглиокапиллярных взаимоотношений. Уменьшение числа нейронов, увеличение глиального индекса, редукция капиллярного русла выступают в качестве как причин, так и следствий возрастного дисбаланса в системе «переокисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и повышения чувствительности нервной ткани к оксидативному стрессу.

Последствия подобных изменений нарушают сложную интегративную функцию мозга в регуляции приспособительных реакций в ответ на неблагоприятные условия окружающей среды и деформируют адаптационные возможности организма пожилого человека.

⁵⁸ Чечеткина И. И. Особенности процессов старения трудоспособного населения на Севере : дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007. 113 с.

Исследования, посвященные функциональному состоянию головного мозга пожилого человека на Севере, немногочисленны. Можно констатировать, что практически отсутствуют данные об энергетическом обмене головного мозга у северян при старении, при том что снижение адаптационных возможностей напрямую связано с энергетическими потерями, а минимальные изменения церебрального энергетического обмена повышают чувствительность мозга к различным повреждающим факторам. Оценка функционального состояния нервной системы (головного мозга) и показателей энергетического метаболизма позволяет заблаговременно диагностировать развитие стрессового состояния и снижение адаптационных возможностей организма пожилого человека, живущего на Севере, а также может послужить основой для разработки мероприятий по профилактике и коррекции преждевременного старения в высоких широтах.

В характеристике дистресса для пришлого населения на Севере большее значение чем обычно придается нарастающему со временем, эндогенно обусловленному психоэмоциональному напряжению. В условиях северного стресса происходит рост показателей психоэмоционального напряжения со сдвигом в сторону отрицательных эмоций, а наличие экологически обусловленного стресса выражается в психоэмоциональных и эндокринных проявлениях стресс-реакции более чем у 60 % практически здоровых людей из категории пришлого населения Севера.

Существует взаимозависимость ускоренного старения у пришлых жителей Севера и артериальной гипертензией. Снижение функциональной активности обоих полушарий мозга происходит в возрасте 56–65 лет, а сглаживание межполушарной асимметрии – после 45 лет. Процессы снижения функциональной активности полушарий и межполушарной дезинтеграции, вероятно, играют большую роль в механизмах ускоренного старения человека на Севере и связаны со стрессирующим экологическим воздействием.

Влияние глобального потепления на здоровье и благополучие жителей Арктики



Изменение климата создает для человечества ряд значительных рисков, прямо и косвенно влияющих на здоровье человека. Арктика нагревается почти в три раза быстрее, чем это происходит в среднем в мире, растет осознание того, что циклы обратной связи превращают Арктику в фактор изменения климата.

Потепление в Арктике и крупные изменения в криосфере значительно влияют на здоровье и благополучие жителей Арктики, и этот тренд прогнозируемо усиливается в последние годы, что особо чувствительно для большинства коренных народов. Хотя ожидается, что воздействие потепления будет варьироваться в зависимости от конкретного места проживания коренных народов, но в любом случае считается, что именно коренное, изолированное и сельское население особенно уязвимы к изменению климата из-за прямой зависимости их образа жизни от окружающей среды.

Прямые последствия изменения климата для здоровья жителей Арктики. Прямое влияние изменения климата на здоровье жителей Арктики включают экстремальные погодные явления, быстро меняющиеся погодные условия, все более небезопасные условия охоты (физические/психические травмы, смерть, болезнь), температурный стресс (пределы выживания человека в тепловой среде, холодовые травмы, простудные заболевания) и УФ-В облучение (иммуносупрессия, рак кожи, неходжкинская лимфома, катаракты).

Ожидается, что интенсивные осадки и быстрое таяние снега повлияют на величину и частоту оползней верхнего слоя почвы, что приведет к камнепадам, селям и лавинам. Экстремальные погодные явления и стихийные бедствия будут все более непредсказуемы, длительны или иметь быстрое начало в виде штормов и затопления крупными штормовыми нагонами, что, в свою очередь, может создать риски для снабжения, потерю доступа к критически важным товарам и продуктам и изоляции от сообщества.

Изменение ледовой обстановки на реках и морях повлияет на безопасность передвижения коренных народов, доступ к районам выпаса скота, возможность охоты и рыболовства.

Установлено, что воздействие холода увеличивает частоту определенных травм (например, переохлаждение, обморожение), несчастных случаев и заболеваний (респираторные, кровообращения, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата). Исследования на севере России указывают на связь между низкими температурами, социальным стрессом и случаями кардиомиопатии⁵⁹. Ожидается, что потепление в Арктике снизит зимнюю смертность, прежде всего от респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний⁶⁰.

Исследователи прогнозируют, что может произойти снижение травматизма, связанного с холодом, предполагая, что стандарт защиты от холода не изменится (включая факторы, связанные с индивидуальным поведением). И наоборот, часть исследований показывают, что респираторный и сердечный стресс может быть связан с экстремально теплыми летними днями, и что повышение температуры сопровождается повышенным загрязнением воздуха и смертностью, особенно в российских городах с крупными источниками загрязнения.

Косвенное воздействие изменения климата для здоровья жителей Арктики. Косвенное влияние изменения климата на здоровье жителей Арктики включает в себя сложный набор воздействий, таких как популяционные изменения животных и растений (реакция видов, инфекционные заболевания), изменения в физической среде (лед и снег, вечная мерзлота), в диете (урожайность дикоросов, наличие привычной еды), жилищной среде (санитарная инфраструктура, водопровод, канализация, строительные конструкции), доступе к питьевой воде из-за присутствия загрязняющих веществ (местных и переносимых на большие расстояния), а также изменений прибрежной полосы (вредоносное цветение водорослей, эрозия берега).

⁵⁹ Revich B. A., Shaposhnikov D. A. Extreme temperature episodes and mortality in Yakutsk, East Siberia // Rural and Remote Health. 2010. Vol. 10, № 2. P. 1–11.

⁶⁰ Shaposhnikov D. et al. Climate change may reduce annual temperature-dependent mortality in Subarctic: a case study of Archangelsk, Russian Federation // Environment and Natural Resources Research. 2011. Vol. 1, № 1. 75–91.

В дополнение к процессам изменения климата существует сложное воздействие загрязняющих веществ, таких как стойкие органические загрязняющие вещества (ОЗВ), радиоактивность и тяжелые металлы (например, ртуть), которые синергетически влияют на общее состояние здоровья и благополучие всех арктических сообществ. Изменчивость температуры окружающей среды и температурные градиенты непосредственно влияют на испарение, ремобилизацию и пути переноса ртути и ОЗВ в атмосферу, океанские течения, морской лед и реки. Транспортные пути, а также биоаккумуляция и трансформация экологических загрязнителей, таких как ОЗВ, ртуть и радионуклиды в Арктике могут быть следствием изменения климата. В арктическом регионе в результате уменьшения морского льда и повышения температуры ОЗВ ремобилизуются в атмосферу из ранее связанного состояния⁶¹.

Аэрозоли играют важную, но еще не вполне определенную роль в моделировании радиационного баланса чувствительной арктической атмосферы. Органический аэрозоль – один из самых распространенных, но наименее изученных фракций арктической аэрозольной массы. Зимой в органическом аэрозоле в Арктике преобладают антропогенные выбросы, в основном из Евразии, которые состоят как из выбросов продуктов сгорания, так и из-за переноса загрязнений на большие расстояния. Летом уменьшающееся антропогенное загрязнение сменяется естественными выбросами. К ним относятся морские вторичные, биогенные вторичные и первичные биологические выбросы, которые могут иметь важное значение для арктического климата, изменяя свойства ядер конденсации облаков и действуя как частицы, образующие кристаллы льда. Ожидается, что в потеплевшей Арктике будет увеличиваться количество природных органических аэрозолей в результате распространения растительности на север, усиления лесных пожаров, уменьшения площади морского льда и таяния вечной мерзлоты, а также увеличение выбросов аэрозолей из-за увеличения местных антропогенных выбросов, включая разведку нефти и газа, а также судоходство.

⁶¹ Ma, J. et al. Revolatilization of persistent organic pollutants in the Arctic induced by climate change // *Nature Climate Change*. 2011. Vol. 1, № 5. P. 255–260.

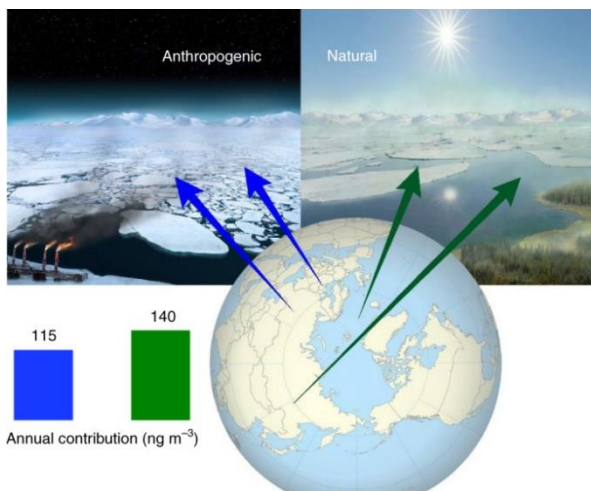


Рис. 8. Соотношение антропогенных и природных загрязнителей Арктики, способствующих потеплению (Nat Geosci. 2022)

Загрязнения и здоровье человека в Арктике тесно связаны с арктическими экосистемами по таким факторам, как климат и круговорот загрязняющих веществ (увеличение транспорта в Арктику и из Арктики), что повышает риск передачи различных инфекций.

Употребление традиционных продуктов коренными народами ставит эти группы населения на вершину пищевой цепи, следовательно, посредством биомагнификации они могут получать одни из самых высоких уровней загрязняющих веществ в мире. ОЗВ известны своими неблагоприятными неврологическими эффектами, особенно на развивающийся плод, детей, женщин репродуктивного возраста и на пожилых людей.

Радиоактивность в Арктике также вызывает озабоченность, поскольку потенциальные и существующие источники радионуклидов в некоторых районах Арктики могут сохраняться в течение длительного периода времени в почвах и некоторых видах растительности, формируя высокие уровни воздействия на людей. Изменения климата могут мобилизовать радионуклиды по всей Арктике в окружающую среду из вечной мерзлоты вследствие эрозии при потеплении.

Повышение температуры способствует распространению новых видов насекомых, которые жалят и кусают, кроме того, многие виды птиц, животных и насекомых могут служить переносчиками болезней, подвергая человека угрозе и новых, и привычных инфекционных заболеваний. Примеры новых заболеваний – клещевой энцефалит в России, Канаде и Швеции, а также *Giardia* spp. и *Cryptosporidium* spp., которые стали заражать нерп (*Phoca hispida*) и гренландских китов (*Balaena mysticetus*) в Северном Ледовитом океане⁶². Также ожидается, что повышение температуры увеличит заболеваемость зоонозами из-за переселения животных.

Вредоносное цветение водорослей, биотоксины которых могут нанести серьезный вред здоровью людей или животных (паралич, смерть), нарастают во всем мире. Ожидается увеличение этого и в Арктике, поскольку водоросли находятся под непосредственным влиянием факторов, связанных с изменением климата, таких как температура, ветер, течения, питательные вещества. Например, повышение температуры океана спровоцировало у устриц Аляски вспышку холероподобного заболевания, вызываемого *Vibrio parahaemolyticus*, а более высокие температуры повышают риск заражения сибирской язвой в Сибири из-за таяния вечной мерзлоты и размораживания исторических скотомогильников⁶³. Последствия изменения климата для продовольственной безопасности и основного питания имеет решающее значение для здоровья человека, потому что натуральные продукты местного производства обеспечивают жителям Арктики, особенно коренным народам, уникальные преимущества, необходимые для благополучия, и обеспечивают значительную долю суточной потребности в питании. Однако изменение климата уже сейчас является угрозой из-за снижения предсказуемости погодных условий: низкого уровня воды рек, более короткого времени выпадения снега, стабильности льда. Все это влияет на возможности успешной охоты,

⁶² Hughes-Hanks, J. M. et al. Prevalence of *Cryptosporidium* spp. and *Giardia* spp. in five marine mammal species // *Journal of Parasitology*. 2005. Vol. 91, № 5. P. 1225–1228.

⁶³ McLaughlin, J. B. et al. Outbreak of *Vibrio parahaemolyticus* gastroenteritis associated with Alaskan oysters // *New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 353, № 14. P. 1463–1470 ; Revich B., Podolnaya M. Thawing of permafrost may disturb historic cattle burial grounds in East Siberia // *Global Health Action*. 2011. Vol. 4. P. 1–6.

собираательства, рыбной ловли, в конечном счете – ухудшает доступ к источникам пищи и увеличивает вероятность несчастных случаев. За последние годы популяции морских и наземных млекопитающих, рыб и водоплавающих птиц также сокращаются или вытесняются, тем самым сокращая традиционные запасы продовольствия.

Традиционные методы сохранения пищевых продуктов, такие как сушка рыбы и мяса, ферментация и хранение в ледяных погребах ухудшаются из-за нагревания почвы, тем самым еще больше уменьшая продовольствие, доступное сообществу коренных народов. Например, загрязнение пищевых продуктов, вызванное таянием «ледяных погребов» в вечной мерзлоте, становится все более значимой проблемой. Коренным народам все чаще приходится отказываться от полукочевого образа жизни, что ограничивает их доступ к традиционным продуктам из более отдаленных мест. Это сокращение доступности традиционных продуктов питания плюс общая глобализация вынуждает общины коренных народов все больше зависеть от дорогих, нетрадиционных и часто менее здоровых западных продуктов, которые несут повышение уровня современных «западных» заболеваний, связанных с обработанными пищевыми продуктами, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, кариес и ожирение.

Изменение климата начинает угрожать обществу и общественному здоровью, особенно в населенных пунктах без центрального водоснабжения. Это особенно серьезно для низменных прибрежных районов Арктики (например, Аляска, северо-западные территории Канады) из-за увеличения риска наводнений и эрозии, засухи и таяния вечной мерзлоты, что приводит к потере резервуаров или загрязнению их сточными водами. Интрузия соленой воды и бактериальное загрязнение также могут угрожать водоснабжению сообществ. Количество воды, доступной для питья, элементарная гигиена, приготовление пищи становятся ограниченными из-за поврежденной инфраструктуры, засухи и других изменений гидрологии. Количество отходов может увеличиваться при наводнении и повреждении инфраструктуры канализации в селах без городского водоснабжения. Это может привести к более высоким показателям госпитализации по поводу пневмонии, гриппа, кож-

ных инфекций и респираторных вирусных инфекций. Усугубление этих последствий также в сельской местности возможно благодаря переносу по воздуху загрязнителей (например, микробы, пыль, плесень, пыльца, дым).

Достоверно установлено, что многие связанные с климатом воздействия влияют на арктические сообщества, вызывают значительные психологические травмы и психический дистресс среди жителей. Например, изменения в физической среде (из-за таяния вечной мерзлоты), эрозии почвы и утрате традиционных видов жизнеобеспечения могут привести к вынужденному или добровольному переселению жителей из своих деревень. Это, естественно, оказывает воздействие на психическое здоровье коренных народов и других уязвимых, изолированных популяций. Особую озабоченность во многих сообществах коренных народов вызывает рост числа самоубийств в Арктике, особенно среди молодежи коренных народов, а усилия по предотвращению этого явления пока находятся в стадии разработки.

Адаптация человека. Существует общее мнение, что как коренные, так и некоренные люди в Арктике имеют опыт адаптации к естественной изменчивости климата и базе природных ресурсов, а также к социально-экономическим, культурным и технологическим изменениям. Но изменение климата усугубляет существующие стрессы, с которыми сталкиваются арктические сообщества, и это может проявляться срывом адаптации.

Адаптацию к изменению климата необходимо рассматривать в контексте этих взаимосвязанных и усиливающих факторов. Проблемы, с которыми сегодня сталкиваются сообщества в Арктике, сложны и взаимосвязаны и проверяют стойкость традиционной адаптивной способности. Климатические и другие крупномасштабные изменения могут иметь потенциально большие последствия на арктические сообщества в сравнении с сообществами более умеренных климатических зон.

Имеются убедительные доказательства того, что изменение погодных условий, сокращение морского и речного льда, таяние вечной мерзлоты, изменение состава видов растений и животных могут иметь катастрофическое последствие для сообществ коренных народов в Арктике. Морской лед особенно важен для прибрежных сообществ, которые используют его

для переезда на охоту и обратно, для ведения привычной жизни. Изменения продолжительности стояния льда на морском побережье вызывают изменения в доступности продовольствия и значительно влияют на благосостояние сообществ.

Изменчивость климата и экстремальные явления могут быть заметными движущими силами адаптации. Но отсутствие прогнозов климата в местном масштабе в сочетании с будущими неопределенностями в экономическом, социальном и технологическом развитии часто действуют как препятствия к адаптации. Эти барьеры вместе с другими социальными детерминантами, такими как этика, культура и отношение к риску могут быть причиной бездействия. Определяющий фактор в совершенствовании адаптивной способности коренных народов – это гибкость, позволяющая развиваться наиболее оптимальным моделям.

Хотя коренные народы Арктики, ведущие традиционный образ жизни, сталкиваются с беспрецедентным воздействием изменений климата и интенсификации разработки ресурсов (нефть и газ, горнодобывающая промышленность, лесное хозяйство, гидроэнергетика, туризм и пр.) на их образ жизни, они уже реализуют творческие способы адаптации.

Комплексное планирование адаптации должно принимать во внимание глубинные социальные проблемы коренных народов при решении новых проблем, связанных с климатом и промышленным освоением территорий. Коренные общины особенно уязвимы к климату из-за их сильной зависимости от окружающей среды; их политическая и экономическая маргинализация, социальное неравенство, несовершенство здравоохранения и относительная бедность усугубляют положение. Адаптационные способности коренных народов Арктики во многом обусловлены обширными традиционными знаниями и культурой. Динамический характер традиционных знаний важен для адаптации к текущим условиям, обеспечивает быстрое реагирование на кризисы. Кроме того, такие культурные ценности, как умение делиться, терпение, настойчивость, спокойствие и уважение к старшим и окружающей среде крайне важны для адаптации коренных народов к глобальным изменениям климата и социальной жизни. Некоторые исследования показывают, что традиционные знания могут, хотя и не

всегда в достаточной степени справиться с быстрыми изменениями климата. За последние полвека способность к адаптации у некоторых коренных народов сообщества столкнулась с проблемой перехода от полукочевого образа жизни охотничьих групп к постоянным поселениям, что сопровождается рисками для здоровья и благополучия от потери связи с землей, традиционной едой и культурой. Вынужденная или добровольная миграция как адаптационная реакция может иметь глубокие культурные воздействия. С другой стороны, создание постоянных общин, особенно тех, которые связаны с новым промышленным развитием, также могут привести к расширению возможностей трудоустройства и диверсификации доходов для коренных народов. Замена передачи знаний и навыков от старших поколений на адаптированные школьные программы на базе сообществ может усилить адаптивные возможности коренных народов. Примеры стратегий адаптации коренных народов включают изменение ресурсной базы, землепользования; объединение технологии с традиционными знаниями; изменение времени и места охоты, собирательства, скотоводства и рыболовства; улучшение коммуникаций и образования.

Глава 5

ТЕХНОЛОГИИ ТОРМОЖЕНИЯ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И СНИЖЕНИЯ РИСКА ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Торможение процесса старения в настоящее время является одним из наиболее перспективных и одновременно связано с терапевтическими направлениями. Вмешательства в процесс старения часто относятся либо к стратегиям увеличения продолжительности жизни, либо к стратегиям уменьшения повреждений/болезней. Хотя продление жизни является интересной целью, вмешательства, направленные на снижение скорости накопления повреждений и, соответственно, на снижение риска возраст-ассоциированной патологии, могут оказать более непосредственное влияние на здоровье человека.

Исследования в области фармакологии долголетия представили в последние годы сотни соединений, о которых известно, что они увеличивают продолжительность жизни модельных организмов. Однако основные вопросы возникают при попытке переноса этих результатов на людей и, в конечном итоге, главной проблемой остается доказательство увеличения продолжительности здоровой жизни за счет воздействия на механизмы старения.

Таблица 1

Основные вмешательства и цели генетических манипуляций, которые увеличивают продолжительность жизни модельных систем

Вмешательство / сигнальный путь	Молекулярная функция / регуляторные факторы	Виды
17- α -estradiol	Антагонист эстрогена	<i>Mus musculus</i>
L-deprenyl	Ингибитор моноаминоксидазы	<i>Rattus norvegicus</i>
Acarbose	Ингибитор кишечной α -глюкозидазы	<i>M. musculus</i>
Aspirin	Противовоспалительное средство	<i>M. musculus</i>
Ibuprofen	Противовоспалительное средство	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Caenorhabditis elegans</i> <i>Drosophila melanogaster</i>
Никотинамид моноклеотид		

Окончание табл. 1

Вмешательство / сигнальный путь	Молекулярная функция / регуляторные факторы	Виды
Metformin	Противодиабетический препарат, ингибитор mTOR, активатор сигнального пути AMPK	<i>M. musculus</i> <i>C. elegans</i>
Methylene blue	Активатор митохондриального комплекса IV	<i>M. musculus</i>
Nordihydroguaiaretic acid	Ингибитор липоксигеназы, противовоспалительное средство	<i>M. musculus</i>
Rapamycin	Ингибитор mTOR i	<i>M. musculus</i> <i>D. melanogaster</i> <i>C. elegans</i> .
Resveratrol	Активатор SIRT1	<i>M. musculus</i> , <i>C. elegans</i> <i>D. melanogaster</i> <i>S. cerevisiae</i>
процианидин C1, полифенольный экстракт виноградных косточек	Минимизирует экспрессию SASP	<i>M. musculus</i>
Полифенолы epigallocatechin gallate (EGCG) и epicatechin gallate (ECG).	AAK-2/AMPK и SIR-2.1/SIRT1	<i>C. elegans</i>
Флаваны зеленого чая	фактор транскрипции DAF-16/FOXO	<i>C. elegans</i>
Куркумин, ацетилсалицилат куркумина	Активация фактора транскрипции DAF-16,	<i>C. elegans</i>
Полифенолы (стильбены) Polygonum multiflorum Thunb	Активация факторов транскрипции DAF-16, SIR-2.1 и SKN-1	<i>C. elegans</i>
Calorie restriction	mTOR, AMPK, IGF-1	<i>M. musculus</i> <i>C. elegans</i> <i>D. melanogaster</i> <i>S. cerevisiae</i> C57BL/6J мыши
Гормон роста	GH signaling, GHR	<i>M. musculus</i>
Сигнальная система Insulin/IGF-1	IGF-1, IGF-1R, PI3K, AKT, FOXO	<i>M. musculus</i> <i>C. elegans</i> <i>D. melanogaster</i>
Сигнальная система mTOR	mTOR, S6K	<i>M. musculus</i> <i>C. elegans</i> <i>D. melanogaster</i> <i>S. cerevisiae</i>

Заявленная прикладная цель геронтологии состоит в том, чтобы продлить не только продолжительность жизни, но и увеличить ожидаемую продолжительность именно здоровой жизни, обеспечить благополучие в пожилом возрасте, создать фенотип так называемого «здорового старения».

Выявлено множество связанных с возрастом особенностей, часть из которых является потенциальными движущими силами процесса старения. На молекулярном уровне признаки старения включают: повреждение ДНК, эпигенетические изменения, истощение теломер, агрегацию белков и накопление aberrантных митохондрий и лизосом; на клеточном и организменном уровне – клеточное старение, истощение стволовых клеток, нарушение регуляции восприятия питательных веществ и хроническое слабовыраженное воспаление.

Логично, что появляющиеся стратегии омоложения направлены на эти признаки, условно их делят на несколько категорий: системные (кровяные) факторы; метаболические манипуляции; абляция стареющих клеток; клеточное перепрограммирование; герофармакологические воздействия. Хотя эти подходы, по-видимому, нацелены на очень разные особенности старения, центральный вопрос заключается в том, имеют ли они общие механизмы действия. Далее мы обсудим некоторые стратегии омоложения, а также вопрос, на какие признаки старения нацелена каждая стратегия, есть ли что-то общее в их способах действия и можно ли использовать стратегии омоложения для улучшения здоровья и долголетия человека, а также для борьбы с возрастными заболеваниями.

Технологии омоложения



Некоторые стратегии, способствующие здоровому старению и/или омоложению связаны с диетическими ограничениями, либо фармакологическими вмешательствами, например, с использованием лекарственных препаратов или биологически

активных пищевых добавок (рапамицин, метформин или ресвератрол). Другие подходы предполагают использование отдельных «омолаживающих» (rejuvenating) факторов, терапевтических молекул с трансляционным потенциалом в регенеративной медицине, таких как IL-22, fibronectin, oxytocin, Trolox и пр.

Важно отметить, что в последние годы использование препаратов, уничтожающих стареющие клетки, называемых сенолитами, или препаратов, ослабляющих их внешнюю секрецию (сеноморфных), привлекло большое внимание научного сообщества. Фактически, использование сенолитиков на различных животных моделях показало общее улучшение состояния при старении и связанных с возрастом заболеваниях, которые могут дополнять друг друга при использовании в сочетании с другими антивозрастными препаратами. Тем не менее, к настоящему времени понятно, что необходимы дополнительные исследования роли этих многообещающих препаратов в общем улучшении организма, поскольку присутствие стареющих клеток важно для механизмов восстановления тканей и подавления опухолей.

В целом, современные стратегии увеличения продолжительности жизни человека можно разделить на три основные категории: (I) направленные на устранение непосредственных причин смертности, (II) стратегии, замедляющие или ослабляющие процесс биологического старения, (III) стратегии, направленные на омоложение (т. е. обращение старения).

Первая категория включает в себя лечение возраст-ассоциированных заболеваний, вторая – увеличение продолжительности жизни у здоровых людей без явного изменения биологического возраста. Одним из примеров в этой категории является изменение продолжительности жизни, вызванное легкими стрессорами, такими как жара, холод или облучение. В то время, как первые две основные стратегии относительно исследованы, до настоящего времени очень мало известно о системном обращении старения организма. Отчасти это связано с отсутствием лонгитудинальных данных и подтвержденных количественных показателей омоложения, а отчасти – с общим убеждением, что старение неизбежно и однонаправленно.

Тем не менее, существует уже несколько методов омоложения, которые продемонстрировали изменение биологического возраста, измеряемое биомаркерами старения и физиологическими показателями. Несмотря на эти достижения, остается неясным, можно ли с помощью этих подходов добиться системного омоложения и как их можно применить у людей. Исследуемые стратегии омоложения условно делят на четыре широкие

категории: системные (кровяные) факторы, метаболические манипуляции, абляция стареющих клеток и клеточное перепрограммирование.

Парабиоз, или технологии омоложения с помощью гетерохронной трансплантации. Исследования гетерохронного парабиоза, в которых системы кровообращения молодой мыши и старой мыши сливаются, предоставили убедительные доказательства того, что факторы крови влияют на старение организма. Первоначально было показано, что гетерохронный парабиоз оживляет мышечные стволовые клетки у старых мышей, улучшает работу мышц, печени, мозга и сердца за счет усиления функции как стволовых, так и дифференцированных клеток. Факторы крови (не клетки крови) по-видимому, играют главную роль в этих омолаживающих эффектах: передающиеся через кровь от молодого организма к стареющему, эти факторы воздействуют, видимо, на гемопоэтические стволовые клетки и прогениторные клетки-предшественники как наиболее чувствительные типы клеток, предположительно инициируют изменения состояния клеток в гемопоэтической и иммунной системе посредством восстановления «юношеской» регуляторной транскрипции и цитокин-опосредованной межклеточной коммуникации в прогениторных стволовых клетках, а также меняют биоэнергетику митохондрий у старых животных, делая ее подобной митохондриям молодых⁶⁴. Эти наблюдения создают вероятность того, что факторы крови (например, белки, метаболиты, липиды и экзосомы) могут быть использованы для обращения аспектов процесса старения, возможно, даже у людей.

Кроме компонентов крови для обращения биологического возраста исследована трансплантация других типов тканей. При трансплантации костного мозга эпигенетический возраст реципиентов в крови обычно соответствует возрасту доноров, хотя еще предстоит установить, является ли этот

⁶⁴ Ma, S. et al. Heterochronic parabiosis induces stem cell revitalization and systemic rejuvenation across aged tissues // Cell Stem Cell. 2022. Vol. 29, № 6. P. 990–1005 ; Gonzalez-Armenta, J. L. et al. Heterochronic Parabiosis: Old Blood Induces Changes in Mitochondrial Structure and Function of Young Mice // The Journals of Gerontology: Series A. 2021. Vol. 76, № 3. P. 434–439.

эффект системным. Следует отметить, что трансплантация костного мозга также показала увеличение продолжительности жизни мышей на 12 %, а трансплантация молодых спленцитов улучшает признаки старения прогероидных животных⁶⁵. Кроме того, трансплантация эмбриональных тканей головного мозга демонстрирует потенциал для восстановления нейронов, а яичников – улучшает параметры здоровья и приводит к увеличению продолжительности жизни⁶⁶.

Метаболит-индуцированное омоложение. Исследования кратковременного ограничения питания – CR (calorie restriction) или CRM (mimetic calorie restriction) от 5 дней до 12 недель у мышей среднего и пожилого возраста выявили улучшение функций многих тканей, включая мышцы, кости, печень, головной мозг, сосудистую систему и иммунную систему. Также оказалось, что CR может восстановить уже дисфункциональную, «состарившуюся» кишечную микробиоту. Все это согласуется с возможностью диетического вмешательства обратить вспять функциональное снижение при старении.

Использование миметиков CR/CRM также демонстрирует омолаживающие эффекты, подобные тем, которые наблюдаются при диетах с ограничением калорийности, что показано на примерах с метформином, рапамицином, ресвератролом. Например, метформин, повышающий активность киназы АМПК (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase), сохраняет функцию митохондрий и уменьшает воспаление при введении экспериментальным животным (мыши), начиная со среднего возраста, ресвератрол, который может активировать сиртуины (и другие пути, реагирующие на питательные вещества), также улучшает когнитивную и почечную функцию

⁶⁵ Guderyon, M. J. et al. Mobilization-based transplantation of young-donor hematopoietic stem cells extends lifespan in mice // *Aging Cell*. 2020. Vol. 19, № 3. P. 1–12 ; Yousefzadeh, M. J. et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs // *Nature*. 2021. Vol. 594. P. 100–105.

⁶⁶ Hebert J., Vijg M. Cell replacement to reverse brain aging: Challenges, pitfalls, and opportunities // *Trends in Neurosciences*. 2018. Vol. 41, № 5. P. 267–279 ; Mason, J. B. et al. Transplantation of young ovaries to old mice increased life span in transplant recipients // *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2009. Vol. 64, № 12. P. 1207–1211.

и уменьшает воспаление у грызунов, если его начинать вводить в среднем и пожилом возрасте ⁶⁷. Представляют ли эти улучшения истинное обращение вспять ранее существовавших фенотипов старения, остается открытым вопросом.

Абляция стареющих клеток для восстановления молодости тканей. При использовании на мышинных моделях соединений, запускающих элиминацию стареющих клеток, установлено, что нацеливание на стареющие клетки может обратить вспять или отсрочить процесс старения в целом. Исследования на естественно стареющих мышах показали, что удаление p16-позитивных клеток, начиная с 12-месячного возраста (средний возраст) и до 18-месячного возраста, ослабляет возрастное снижение функции адипоцитов, почек и сердца. Важно отметить, что удаление p16-позитивных клеток в среднем возрасте до конца жизни увеличивает медианную продолжительность жизни мышей на 24–27 % ⁶⁸. Несмотря на многообещающие результаты этих первоначальных результатов, еще предстоит узнать больше об оптимальном времени начала и продолжительности лечения для достижения максимального эффекта, а также о специфичности стареющих и иммунных клеток. Эти исследования, подтверждающие концепцию, стимулировали поиск соединений, которые могут относительно специфично убивать стареющие клетки на основе их уникальных молекулярных профилей. Было идентифицировано несколько классов таких «сенолитических» препаратов, включая ингибиторы семейства белков Bcl (например, навитоклакс, также известный как АВТ-263), ингибиторы киназ (например, дазатиниб и кверцетин), ингибиторы белка теплового шока (например, 17-DMAG) и ингибиторы взаимодействия p53–MDM2 (например, UBX0101) ⁶⁹. Выяснение механизмов, с помощью ко-

⁶⁷ Kulkarni, A. S. et al. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging // *Cell Metabolism*. 2020. Vol. 32, № 1. P. 15–30 ; Bonkowski, M. S., Sinclair D. A. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2016. Vol. 17, № 11. P. 679–690.

⁶⁸ Baker, D. J. et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan // *Nature*. 2016. Vol. 530, № 7589. P. 184–189.

⁶⁹ Mahmoudi, S. et al. Turning back time with emerging rejuvenation strategies // *Nature Cell Biology*. 2019. Vol. 21, № 1. P. 32–43.

торых сенолитики улучшают функцию тканей, будет иметь важное значение для выявления дополнительных сенолитических соединений и определения того, как их лучше всего использовать. Важно отметить, что стареющие клетки могут оказывать благотворное влияние: например, облегчая восстановление тканей после повреждения и предотвращая их фиброзирование. Выявление механизмов, которые различают полезные и вредные эффекты старения, может помочь определить терапевтические стратегии, специально нацеленные на омоложение.

Омоложение за счет экспрессии факторов перепрограммирования. В микроскопическом масштабе наиболее крайним случаем гетерохронной трансплантации является перенос ядра соматической клетки, который стал основой современных подходов к клонированию. Перенос ядра взрослой клетки в безъядерный ооцит, можно получить новую особь. Этот метод включает в себе весь потенциал обращения биологического возраста соматической клетки к возрасту нового эмбриона. Чтобы воспроизвести этот эффект без проведения сложных микроскопических процедур, используют четыре критических «фактора перепрограммирования» (факторы Yamanaka), которые при экспрессии в соматических клетках могут обратить статус развития в состояние ранних эмбрионов, генерируя индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК)⁷⁰. Клеточное перепрограммирование представляет собой превращение терминально дифференцированных соматических клеток в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, например, путем экспрессии факторов транскрипции OCT4 (также известных, как POU5F1, SOX2, KLF4 и MYC (OSKM)). Клеточное перепрограммирование позволяет создавать модели *in vitro* для изучения старения и связанных с возрастом заболеваний, а также для разработки терапии аутологичными стволовыми клетками для замены стареющих тканей. Перепрограммирование также до некоторой степени напоминает процесс оплодотворения, во время которого хронологический возраст родительских клеток эффективно сбрасывается, так что полученное потомство имеет нормальную продолжи-

⁷⁰ Simpson, D. J. et al. Cellular reprogramming and epigenetic rejuvenation // *Clinical Epigenetics*. 2021. Vol. 13, № 1. P. 1–10.

тельность жизни. Следовательно, клеточное перепрограммирование стало потенциальной стратегией омоложения.

Индукированное перепрограммирование плюрипотентных стволовых клеток представляет собой процесс, с помощью которого почти любая соматическая клетка может быть преобразована в состояние, подобное эмбриональной стволовой клетке. Интересно, что репрограммирование ИПСК обращает вспять многие возрастные изменения, включая истощение теломер и окислительный стресс. Примечательно, что эпигенетические часы сбрасываются примерно до 0, что позволяет предположить, что перепрограммирование может обратить вспять связанные со старением эпигенетические изменения. Однако перепрограммирование ИПСК также приводит к потере исходной клеточной идентичности и, следовательно, к потере функции. Напротив, подходы временного перепрограммирования, при которых факторы Yamanaka (Oct4, Sox2, Klf4 и c-Myс) экспрессируются в течение коротких периодов времени, могут обеспечить омоложение без потери клеточной идентичности. Перепрограммирование может быть выполнено *in vivo*, и действительно, циклическая экспрессия факторов Yamanaka *in vivo* может увеличивать продолжительность жизни прогероидных мышей и улучшать клеточную функцию у мышей дикого типа⁷¹.

Альтернативный подход к перепрограммированию *in vivo* также продемонстрировал обратимость связанных со старением изменений в ганглиозных клетках сетчатки и был способен восстановить зрение на модели мыши с глаукомой. Совсем недавно было показано, что временное перепрограммирование *in vitro* обращает вспять многочисленные признаки старения фибробластов и хондроцитов человека. Тем не менее, степень эпигенетического омоложения, достигнутая предыдущими методами транзитного перепрограммирования, была скромной (~3 года) по сравнению с резким снижением, достигнутым при полном перепрограммировании ИПСК. ИПСК, полученные из старых клеток, демонстрируют удлинённые теломеры, улучшенную митохондриальную морфологию, количество и приспо-

⁷¹ Ocampo, A. et al. In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming // Cell. 2016. Vol. 167, № 7. P. 1719–1733.

собленность (выработка АТФ и мембранный потенциал) и восстановленную ядерную морфологию. Модулируя временную экспрессию факторов перепрограммирования во всем организме, чтобы избежать полного перепрограммирования клеток в ИПСК, подход с использованием индукции адено-ассоциированного вируса (AAV) позволил добиться обращения эпигенетического возраста, а также регенерации нейронов в сетчатке. Также сообщалось, что экспрессия фактора перепрограммирования в мышечных клетках человека может способствовать функциональному восстановлению резервуара мышечных стволовых клеток ⁷². Вместе эти результаты убедительно подтверждают идею о том, что системное омоложение может происходить при экспрессии факторов перепрограммирования.

Одно важное предостережение в отношении этого подхода заключается в возможности тщательного модулирования перепрограммирования, чтобы использовать обращение возраста, предотвращая при этом нежелательные эффекты. Обычные методы перепрограммирования полностью изменяют происхождение и идентичность клеток, в результате чего клетки теряют свою структуру и функции. Когда этот метод полного перепрограммирования применяется к мышам *in vivo*, он способствует образованию опухолей, препятствуя эффекту омоложения. Хотя были попытки разработки методов частичного перепрограммирования для минимизации онкогенного эффекта, риск еще предстоит полностью контролировать. Следовательно, потенциальные будущие усилия могут заключаться в исследовании внутренних связей и различий между изменением клеточной идентичности и изменением биологического возраста.

Недавно разработан первый метод «транзиентного перепрограммирования фазы созревания» (MPTR – maturation phase transient reprogramming), в котором факторы перепрограммирования выборочно экспрессируются до тех пор, пока эта точка омоложения не исчезнет ⁷³. Применяя MPTR к дермальным фибробластам доноров среднего возраста, установлено,

⁷² Sarkar, T. J. et al. Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells // *Nature Communications*. 2020. Vol. 11, № 1. P. 1545.

⁷³ Gill, D. et al. Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming // *Elife*. 2022. Vol. 11, art. e71624. P. 1–23.

что клетки временно теряют, а затем вновь приобретают свою идентичность фибробластов, возможно, в результате реализации эпигенетической памяти с помощью энхансеров и/или постоянной экспрессии некоторых генов фибробластов. Интересно, что этот метод существенно омолодил несколько клеточных атрибутов, включая транскриптом, который был омоложен примерно на 30 лет, если измерять транскриптомными часами. Эпигеном был омоложен в аналогичной степени, включая уровни H3K9me3 и «часы старения», коррелирующие с уровнем метилирования гДНК. Величина омоложения, вызванная MPTR кажется значительно большей, чем достигнутая в предыдущих протоколах временного перепрограммирования. Кроме того, фибробласты MPTR продуцировали ювенальные уровни белков коллагена и показали частичное функциональное омоложение скорости их миграции. Результаты указывают на то, что существуют оптимальные временные окна для омоложения транскриптома и эпигенома и возможность отделить омоложение от полного перепрограммирования плюрипотентности, что должно способствовать открытию новых антивозрастных генов и методов лечения.

Возможность омоложения через коррекцию кишечного микробиома. В последнее время возможность омоложения через коррекцию кишечного микробиома человека активно обсуждается с медицинской, этической и эволюционной точек зрения. Предполагается, что трансплантация молодого микробиома лицам пожилого возраста может увеличить как продолжительность жизни, так и снизить риск развития возраст-ассоциированных болезней.

Совсем недавно кишечная микробиота также стала реальным ключевым фактором в процессе омоложения. Поскольку кишечная микробиота меняется с возрастом, дисбаланс кишечных микроорганизмов может привести ко многим возрастным дегенеративным заболеваниям и нездоровому старению. Можно отметить существенный прогресс в исследованиях взаимосвязи между кишечными микроорганизмами и омолаживающими эффектами с акцентом на изменения и благотворное влияние кишечных микроорганизмов при коррекции диеты, физических упражнениях и лекарственном вмешательстве. Кроме того, бактериотерапия использовалась для предотвраще-

ния дряхлости и нездорового старения. Большинство из этих антивозрастных подходов замедляют процесс старения и развитие возраст-ассоциированных заболеваний, регулируя гомеостаз кишечной флоры и способствуя здоровой кишечной среде. Интервенционные практики, основанные на использовании кишечных микроорганизмов, демонстрируют большой потенциал в области антивозрастной медицины.

Для эффективной борьбы со старением важно найти соответствующий подход к целенаправленному манипулированию микробиотой. Хотя технологии трансплантации фекальной микробиоты (FMT – Fecal microbiota transplant) продемонстрировали потенциал в лечении ряда заболеваний и торможении процессов старения, но это сложное биологическое вмешательство, имеющее внутренние ограничения, то есть в нем можно использовать фекалии только здоровых доноров, не имеющих существенных заболеваний и антибиотикоустойчивой микрофлоры.

Результаты анализа метагеномных данных подчеркивают важность высокой численности грамтрицательной бактерии *Akkermansia muciniphila* (АК) и повышенного уровня биосинтеза бутирата для омоложения мышей. Пероральное введение живой *Akkermansia* в достаточной степени улучшило связанный со старением фенотип в кишечнике старых мышей и увеличило продолжительность их жизни. Результаты этих исследований свидетельствуют о возможности контроля фенотипа, связанного со старением, путем перорального введения одного лишь вида *Akkermansia*. АК, видимо, восстанавливает целостность кишечника, активируя эпителиальные клетки и тем самым поддерживая рост других полезных комменсалов. Предполагается, что пероральное введение АК улучшает нарушенный гомеостаз кишечника за счет активации сигнального пути Wnt/ β -катенина и тормозит старение ⁷⁴.

⁷⁴ Plovier, H. et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice // *Nature Medicine*. 2017. Vol. 23, № 1. P. 107–113 ; Shin, J. et al. Ageing and rejuvenation models reveal changes in key microbial communities associated with healthy ageing // *Microbiome*. 2021. Vol. 9, № 1. P. 240.

Недавнее исследование показало, что пероральное введение не только живой, но и пастеризованной *Akkermansia muciniphila* повышает концентрацию в кишечнике нескольких антивозрастных метаболитов, включая желчные кислоты, короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs), 2-гидроксипропанат и полиамины. Эти данные свидетельствуют о том, что полученные при пастеризации *Akkermansia* метаболиты (в частности, белок AMUC_1100), действуют как омолаживающие корректоры кишечника⁷⁵.

В связи с проблемой «микробиом – омоложение» представляется интересным следующее решение: создание биобанка образцов кала (стула) для аутологичной трансплантации фекальной микробиоты, то есть сбор образцов стула у людей в молодом возрасте, когда они находятся в оптимальном состоянии здоровья, с последующей криоконсервацией образцов в биобанке для использования в будущем с целью омоложения и снижения риска возраст-ассоциированной патологии.

Другие потенциальные стратегии омоложения. По сути, вариантом использования гуморальных факторов крови является технология омоложения с использованием богатой тромбоцитами плазмы (PRP – platelet-rich plasma), о которой сообщалось в многочисленных неконтролируемых клинических исследованиях непостоянного качества, но не в крупных рандомизированных и плацебо-контролируемых исследованиях, что PRP можно рассматривать как действенный метод лечения омоложения.

Хотя стратегии, обсуждаемые здесь, привлекли наибольшее внимание в последние годы, другие подходы и другие стратегии также могут иметь омолаживающий эффект. Среди них, ранее много обсуждавшаяся и сейчас неустаревшая стратегия торможения укорочения теломер. Генетические вмешательства, такие как экспрессия теломеразы у старых мышей, увеличивают среднюю продолжительность жизни. Точно так же пожизненная стимуляция генов p16INK4 и p53 может оказывать благотворное влияние, противодействующее старению. Следовательно, индуцируемая экспрессия теломеразы

⁷⁵ Grajeda-Iglesias, C. et al. Oral administration of *Akkermansia muciniphila* elevates systemic antiaging and anticancer metabolites // *Aging*. 2021. Vol. 13, № 5. P. 6375–6405.

белков p16 или p53 в позднем возрасте может стать стратегией омоложения в будущем.

Поведенческие вмешательства и снижение температуры тела также могут положительно влиять на продолжительность жизни и также могут быть использованы для омоложения. Например, физические упражнения улучшают нейрогенез гиппокампа и функцию мышц у старых крыс. Снижение внутренней температуры тела увеличивает продолжительность жизни рыбки «фундулюса» (African killifish). Эта рыбка в последнее время приобрела значительную популярность как новый модельный организм в области исследования старения, поскольку имеет естественно «сжатую» продолжительность жизни всего в 4–6 месяцев, что заполняет существенный пробел в понимании механизмов старения⁷⁶. Схожий эффект наблюдается и на лабораторных мышах.

Таким образом, стратегии омоложения имеют много общего с существующими мероприятиями по обретению долголетия. Хотя большинство вмешательств, направленных на увеличение продолжительности жизни, не обладают способностью системно обращать вспять биологический возраст (омолаживающая терапия), однако они служат для ослабления определенных возрастных признаков с важными эффектами, такими как уменьшение присутствия стареющих клеток и увеличение их функциональности. Это означает, что могут существовать общие механизмы, «улучшающие» конкретные признаки старения, и было бы полезно, если бы общие подходы могли быть разработаны с помощью омиксных технологий для выявления изменений, связанных с обращением старения при лечении возраст-ассоциированных заболеваний. Более важной чертой, общей для существующих и потенциальных омолаживающих вмешательств, является исключительное усиление регенеративной способности. Экспрессия факторов репрограммирования приводила к повторному росту нейронов, в то время как гетерохронный парабиоз был связан с пролиферацией клеток печени и усилением функции мышечных стволовых клеток.

⁷⁶ Bradshaw, W. J. et al. Extensive age-dependent loss of antibody diversity in naturally short-lived turquoise killifish // *Elife*. 2022. Vol. 11. P. 1–25.

Поскольку эмбриональные ткани также обладают высокой регенеративной способностью, было бы интересно дополнительно исследовать взаимосвязь между дифференцировкой клеток, регенеративной способностью и биологическим возрастом.

В целом, омолаживающие вмешательства открывают захватывающие возможности для обращения вспять биологического возраста людей, тем самым увеличивая продолжительность жизни и здоровья. Тем не менее, большая часть биологических основ омоложения остается загадочной, а текущие побочные эффекты, вызванные некоторыми из этих вмешательств (в частности, перепрограммированием), в настоящее время препятствуют их практическому применению.

По мере разработки большего количества этих вмешательств на основе молекулярных и физиологических биомаркеров старения в конечном итоге станет возможным оценить и использовать основные связи между стратегиями обращения старения. Все эти исследования на стыке старения и молекулярного профилирования в перспективе могут обеспечить безопасное и эффективное применение системной омолаживающей терапии у людей.

В совокупности все вышеприведенные исследования предоставляют убедительные доказательства того, что процесс старения податлив, и что возможно восстановить состарившиеся клетки, ткани и органы. Успехи омоложения *in vitro* открывают заманчивую перспективу решения проблемы старения человека и связанных с возрастом заболеваний. В ближайшие годы, несомненно, произойдут захватывающие события в продолжающихся исследованиях по лучшему пониманию, замедлению и, возможно, обращению вспять старения.

Старение, смерть и потенциальное бессмертие лежат в основе биологии, но две казалось бы несовместимые парадигмы сосуществуют в разных исследовательских сообществах еще с XIX в. Универсальная парадигма старения считает феномен старения неизбежным для всех клеток. Парадигма потенциального бессмертия рассматривает некоторые клетки как потенциально бессмертные, особенно одноклеточные организмы, половые клетки и раковые клетки. Недавние исследования с животными клетками, дрожжами и бактериями пока-

зывают, что поврежденные клеточные компоненты действительно накапливаются, но могут быть разбавлены ростом и делением клеток, особенно асимметричным делением клеток. Напротив, эмбриональные стволовые клетки млекопитающих и многие раковые и «иммортизированные» клеточные линии делятся симметрично, но при этом реплицируются бесконечно. Как они обретают свое потенциальное бессмертие? Предполагается, что они омолаживаются за счет выделения поврежденных клеточных компонентов во внеклеточные везикулы. Если это так, наше понимание клеточного старения, омоложения и потенциального бессмертия может быть объединено в новом синтезе, который можно назвать гипотезой клеточного омоложения: поврежденные клеточные компоненты накапливаются во всех клетках, но клетки могут омолодиться либо путем роста, либо путем клеточного деления в «бессмертных» клеточных линиях, либо путем выделения поврежденных клеточных компонентов. Эта гипотеза старения и омоложения должна поддаваться экспериментальной и клинической проверке.

Глава 6

СТРАТЕГИИ ЗАМЕДЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ И СНИЖЕНИЯ РИСКА ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ



Для большинства людей старение совпадает с проявлениями возраст-ассоциированных болезней – это практически закономерность, по сравнению с меньшинством долгожителей, которые достигают экстремального возраста, в значительной степени избегая или откладывая время появления большинства возрастных болезней. Среди долгожителей есть субъекты, которые никогда не страдали какими-либо явными заболеваниями. Этих исключительных людей можно рассматривать как доказательство того, что «здоровое старение» и болезни могут происходить по отдельности, как фенотипы на краю континуума, который подпитывается общим набором молекулярных и клеточных механизмов.

В то же время не меньшее количество исследователей полагают, что старение и связанные с возрастом заболевания, а также гериатрические синдромы являются отдельными явлениями. В любом случае, старение является преобладающим фактором риска для большинства заболеваний и состояний, которые ограничивают продолжительность жизни.

Около 80 % лиц пожилого и старческого возраста страдают множественной хронической патологией. В среднем, у одного пациента старше 60 лет обнаруживается четыре-пять различных хронических заболеваний. Принято считать, что 92 нозологии из 293 глобально анализируемых заболеваний (31,4 %) можно считать возраст-ассоциированными. Наиболее распространенными заболеваниями, связанными со старением, являются нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания и нарушения обмена веществ.

Кроме категории возраст-ассоциированной патологии для выделения клинических состояний у лиц пожилого и старческого возраста, отличных от категории «заболевание» используется термин «гериатрический синдром». Гериатрические синдромы составляют: дементные состояния; нарушения сна; снижение слуха, зрения; катаракта; недержание мочи; недержание кала; остеопороз; старческая астения.

Какие основные механизмы являются общими для старения и возраст-ассоциированных болезней и синдромов? Группа международных экспертов определила «семь столпов», которые на самом деле включают адаптацию к стрессу, потерю протеостаза, истощение стволовых клеток, нарушение метаболизма, повреждение макромолекул, эпигенетические модификации и воспаление⁷⁷.

Многие хронические заболевания и патологические состояния, по крайней мере частично, определяются некоторыми этими механизмами, что будет подробно описано далее для подтверждения этой гипотезы.

Бремя возраст-ассоциированной патологии. Ожидаемые результаты расширения и оптимизации медицинской помощи пожилым могут быть весьма существенными. Главным результатом развития гериатрической службы должно быть улучшение качества жизни людей пожилого и старческого возраста.

Мировой опыт обеспечения доступной комплексной и эффективной медико-социальной помощью в рамках развития гериатрической службы свидетельствует о возможности снижения количества нагрузки на семейного врача на 11 %, длительности госпитализаций – на 18 и 10 %, соответственно, институализации (помещение в дома престарелых) – на 23 %. Кроме того, уменьшаются косвенные потери, связанные с необходимостью ухода за престарелыми людьми трудоспособными родственниками, снижается количество необоснованных диагностических и лечебных вмешательств. Услуги, предоставляемые учреждениями гериатрического профиля, используют менее затратные замещающие и поддерживающие немедикаментозные технологии; в результате снижаются затраты на лекарства как государства, так и пожилого пациента.

Улучшения в области здравоохранения и социальных условий привели к тому, что люди стали жить дольше. Но только у небольшой части людей хорошее здоровье сохраняется с возрастом: пожилые люди могут жить долго, но большинство страдают от множества проблем со здоровьем.

⁷⁷ Kennedy, B. K. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease // Cell. 2014. – Vol. 159, № 4. P. 709–713.

Исследование старения населения в 195 странах в период с 1990 по 2017 гг., классифицировали 92 заболевания как возрастные, затем были суммированы годы жизни с поправкой на инвалидность (DALY – disability-adjusted life year) от каждого заболевания среди взрослых для расчета возрастного бремени болезней. Примечательно, что возрастное бремя болезней составляет 51,3 % (ДИ 48,5–53,9) от общего бремени болезней в мире, и самые низкие показатели зафиксировали в Швейцарии, Сингапуре, Южной Корее, Японии и Италии.

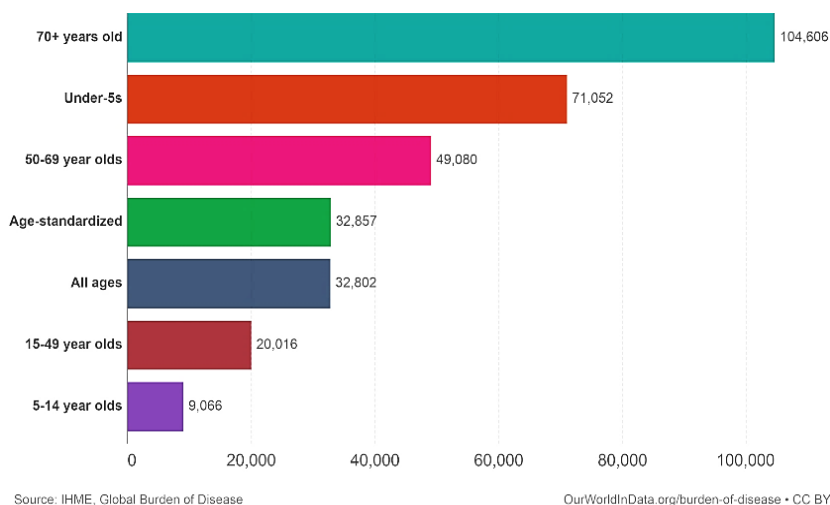


Рис. 9. Годы жизни с поправкой на инвалидность (DALY) по всем причинам на 100 000 человек в разбивке по возрастным группам на 2019 г. (URL: <https://ourworldindata.org/grapher/>).

(DALY измеряют общее бремя болезней как количество лет жизни, потерянных из-за преждевременной смерти, так и количество лет, прожитых с инвалидностью. Один DALY равен одному потерянному году здоровой жизни)

Понятно, что плохое здоровье в пожилом возрасте увеличивает риск смерти. Сложность оценки здоровья в пожилом возрасте заключается в том, что оно включает в себя больше, чем просто болезнь. Проблемы со здоровьем, которые усугубляются с возрастом, выходят за рамки того, что может охватить только болезнь, например, нарушение когнитивных функций, снижение настроения и физической работоспособности.

Диагностика и лечение этих распространенных хронических заболеваний ложатся значительным бременем на бюджеты национальной системы здравоохранения. Как четко указано в отчете Всемирного экономического форума и Гарвардской школы общественного здравоохранения, эксперты все чаще выражают обеспокоенность тем, что неинфекционные заболевания и, в первую очередь, возраст-ассоциированные болезни, поставят под угрозу финансовую устойчивость всей системы общественного здравоохранения, а затем приведут к долгосрочным макроэкономическим последствиям для ВВП во всем мире⁷⁸.

Ниже приводится отчет по России, который демонстрирует аналогию с мировыми данными и выявляет наибольшее бремя болезней именно в возрасте после 70 лет.

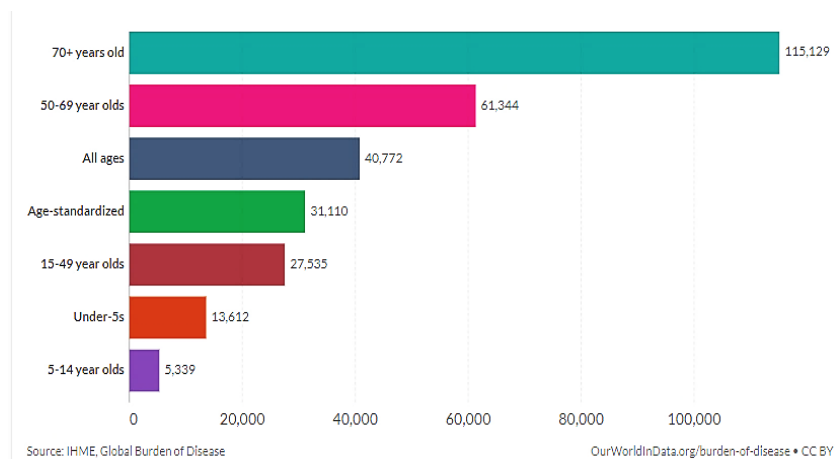


Рис. 10. Годы жизни с поправкой на инвалидность (DALY) по всем причинам на 100 000 человек в России в разбивке по возрастным группам на 2019 г. (URL: <https://ourworldindata.org/grapher/>)

Возможности контроля бремени возраст-ассоциированной патологии. На сегодняшний день диетическое вмешательство – это безопасная и недорогая профилактическая стратегия замедления старения. Окинавская средиземноморская

⁷⁸ Bloom, D. E. et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Geneva : World Economic Forum, 2011. 46 p.

диета, диетический подход к остановке гипертонии (DASH – Dietary Approach to Stop Hypertension), а также ограничение калорийности (CR – calorie restriction) и прерывистое голодание (IF – Intermittent Fasting) являются классическими и надежными моделями питания, которые замедляют старение, регулируя пути поступления питательных веществ, микробиоту кишечника, метаболизм, иммунитет. Более того, пропорция трех макронутриентов (углеводы, белки и жиры) также имеет жизненно важное значение для замедления старения, но споры о соответствующей пропорции, особенно о соотношении углеводов и белков, продолжаются.

Строгое и пожизненное соблюдение этих режимов затруднительно, что способствует появлению различных пищевых добавок, включая натуральные имитаторы CR, пробиотики, натуральные сенолитики, витамины и необходимые минералы. Комбинации различных режимов питания и добавок с различными путями введения могут иметь аддитивные эффекты. Скорость старения людей и реакция на диету сильно различаются, что подчеркивает необходимость точного омолаживающего диетического вмешательства. Нутригеномика играет важную роль в персонализированных диетических стратегиях.

Ограничение калорийности (Caloric Restriction). Роль питания в отношении продолжительности жизни и возрастных заболеваний общепризнана, однако исследователи пока далеки от единого мнения о том, какой тип питания влияет на продолжительность жизни. К счастью, механизмы ответа на питание, влияющие на здоровье и долголетие, довольно хорошо прослеживаются у различных видов – от простых организмов до грызунов и людей, что позволяет использовать преимущества как фундаментальной науки, так и исследований на человеке для определения типа и уровня макронутриентов и моделей питания, которые будут эффективны в регулировании ожирения и старения у большинства людей.

Диета в целом, включая состав пищи, потребление калорий, продолжительность и частоту периодов голодания, влияет на продолжительность периода времени, в течение которого сохраняются здоровье и функциональные способности. Мы фокусируемся на осуществимых стратегиях питания, которые,

согласно эпидемиологическим исследованиям, модельным организмам, клиническим исследованиям и исследованиям долголетия, показали, что они задерживают старение и/или предотвращают заболевания, и подчеркиваем необходимость избегания недоедания.

Таблица 2

Типы диетических вмешательств⁷⁹

Диетическое вмешательство, варианты		Описание
Пост	Классический	Голодание случайно 2 дня
	Продолжительный	Голодание случайно > 2 дней
	Прерывистый	Альтернативная схема режимов приема пищи без ограничений, которые могут включать голодание через день, или ограничение калорий, поступающих в разгрузочный день, или диету 5: 2 (дни ограничения калорий в неделю)
	Ограниченный по времени	Ограниченное по времени голодание в течение нескольких часов в день
Ограничение калорий	Классическое	Снижение потребления калорий (на 20–30 % ниже среднего) без недоедания в течение всего периода диетического вмешательства
	Имитация голодания	Четыре дня диеты, имитирующей голодание, состоящей из очень низкой калорийности и низкого содержания белка. Диета ad libitum между периодами CR
	Ограничение по времени	Ограниченное по времени потребление калорий в течение нескольких часов в день
Кетогенная диета	Диета с высоким содержанием жиров, умеренным содержанием белка и низким содержанием углеводов (обычно < 40 г/день). Жировые ингредиенты, включая насыщенные жирные кислоты (НЖК), мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК) и полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), различаются в разных исследованиях	
Ограничение глюкозы и углеводов	Потребление углеводов ограничено по сравнению со средним рационом и заменяется пищей, содержащей более высокий процент жира и белка. Ограничение потребления глюкозы относится к конкретному ограничению потребления глюкозы вместо других форм сложных углеводов и подсластителей	

⁷⁹ Wu, Q. Dietary regulation in health and disease // Signal Transduct Target Ther. 2022. Vol. 7, № 1. P. 1–29.

Диетическое вмешательство, варианты		Описание
Пищевые добавки с высоким содержанием клетчатки/короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК)		Растворимые пищевые волокна (20 г/день) в основном за счет потребления фруктов, овощей, бобовых и цельного зерна для производства SCFAs
Ферментированная/пробиотическая диета		Коммерческие пребиотики, йогурт, зрелый сыр
Растительные диеты/средиземноморская диета		Пища в основном состоит из фруктов, овощей, бобовых, фасоли, оливкового масла, орехов, вина, но потребление мяса снижается
Ограничение белка		Сокращение потребления белка с пищей без изменения средней калорийности рациона
Аминокислотное вмешательство		Конкретное ограничение или добавка аминокислот, включая серин, глицин, триптофан, гистидин, лизин, метионин, треонин
Микронутриентное вмешательство		Применимое вмешательство добавок витаминов и минералов, таких как диета с низким содержанием соли
Метаболитное вмешательство		Снижение или ингибирование биосинтеза специфических промежуточных продуктов реакции или конечных продуктов физиологического метаболизма, включая N-ацилэтаноламины, промежуточные продукты метаболизма фолиевой кислоты, промежуточные продукты трикарбонового цикла и кофермент Q

Диетическое ограничение калорийности питания является золотым стандартом при анализе стратегий замедления старения и продления жизни. Типичные уровни CR у мышей и крыс колеблются от 10 до 50 %, в то время как у людей в большинстве исследований целью является 10–25 % CR в день⁸⁰.

Увеличение продолжительности жизни, вызванное ограничением калорийности у грызунов, вызывает множественные изменения в росте, размножении и иммунной защите, что затрудняет идентификацию терапевтически значимых мишеней. Накопленные данные свидетельствуют, что диетические ограничения приводят ко многим из тех же физиологических,

⁸⁰ Trepanowski, J. F. et al. Effect of alternateday fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial // JAMA Internal Medicine. 2017. Vol. 177, № 7. P. 930–938.

метаболических и молекулярных изменений, которые ответственны за профилактику множества заболеваний, связанных со старением у людей, посредством изменения активности белков АКТ, FOXO, mTOR, никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺), АМР-активированной протеинкиназы (AMPK) и фактора роста фибробластов 21 (FGF21), которые являются ключевыми компонентами некоторых наиболее важных геропротекторных сигнальных путей, которые способствуют здоровому долголетию. Предполагается, что воздействие CR на питательные сенсоры (например, AMPK) в постмитотических клетках может улучшить состояние всего многоклеточного организма, замедлить его старение и увеличить продолжительность жизни.

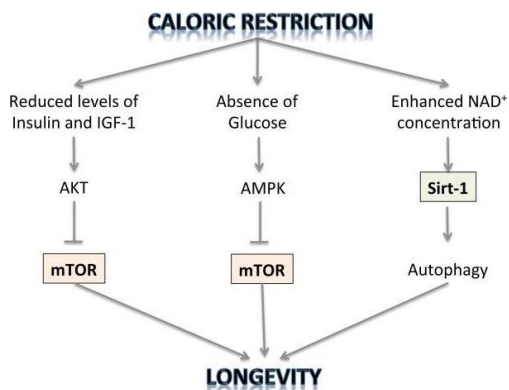


Рис. 11. Вероятные механизмы эффекта ограничения калорий (CR)
 Источник: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022. Vol. 23, № 1.

Есть недавнее сообщение, что 14 %-е CR в течение 2 лет у здоровых людей улучшали тимопоз и коррелировали с мобилизацией внутритимусных эктопических липидов, при этом CR-индуцированное перепрограммирование транскрипции в жировой ткани было связано с путями, регулирующими митохондриальную биоэнергетику, противовоспалительные реакции и долголетие⁸¹. Экспрессия гена PLA2G7, кодирующего

⁸¹ Spadaro, O. et al. Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health // *Science*. 2022. Vol. 375, № 6581. P. 671–677.

ацетилгидролазу фактора активации тромбоцитов (PLA2G7), ингибируется у людей во время CR. Предположено, что снижение PLA2G7 может опосредовать иммунометаболические эффекты CR и потенциально может быть использовано для снижения воспаления и увеличения продолжительности жизни, находясь на стыке метаболизма и иммунитета, PLA2G7 может быть ценной мишенью для коррекции возрастной иммунометаболической дисфункции⁸².

Несмотря на видовую специфичность проявлений старения и конечных детерминант смертности основная клеточная биология CR сохраняется. Ключевые процессы, участвующие в переходе к более здоровому состоянию, включают аутофагию, протеостаз, энергетический метаболизм и переключение на использование липидного топлива, изменения в передаче сигналов роста, включая пути трансляции и синтеза, а также вовлечение механизмов регуляции генов, таких как процессинг РНК, который связан с регуляцией долголетия у короткоживущих типов РНК. Общая картина указывает на то, что долголетие связано со снижением активности путей роста и переключением на метаболические паттерны, связанные с реакцией на голодание. Эти изменения совпадают с уменьшением воспаления без общего нарушения иммунной функции, что может способствовать защите от различных заболеваний: от рака до сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера и аутоиммунных заболеваний.

Результатов клинических исследований CR пока немного. Системные признаки CR, наблюдаемые у грызунов и обезьян, в значительной степени воспроизводятся у людей. CR вызывал потерю общей массы тела и уменьшение ожирения, в результате чего безжировая масса была выше в процентах от общей массы тела у лиц, получавших CR. Также CR был связан с большей чувствительностью к инсулину, более низкими показателями риска сердечно-сосудистых заболеваний и улучшением биомаркеров здоровья печени, и анализ клинических и плазменных биомаркеров указывает на замедление темпов старе-

⁸² Rhoads, T. W., Anderson R. M. Caloric restriction has a new player // Science. 2022. Vol. 375, № 6581. P. 620–621.

ния⁸³. Сходство между реакцией человека, приматов и мышей на CR свидетельствует о единстве основных механизмов, с помощью которых CR влияет на здоровье млекопитающих.

CR оказывает защитное действие при атеросклерозе, выражающееся в положительном влиянии на сердечную функцию, имеет преимущество для снижения массы тела при ожирении. благотворно влияет на некоторые биомаркеры долголетия у людей с избыточным весом⁸⁴.

В последние годы накопились данные о роли CR в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. К настоящему времени CR позиционируется как немедикаментозное лечение для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний за счет вероятного снижения кардиометаболических факторов риска и повышения атеросклеротической стабильности. CR способствует активности eNOS и экспрессии SIRT1, что, в свою очередь, улучшает вазодилатацию и приводит к лучшей регуляции артериального давления и кровотока. Умеренная CR у лиц молодого и среднего возраста без ожирения приводит к улучшению профиля кардиометаболического риска.

Доклинические исследования на животных моделях показали, что CR может повышать эффективность химиотерапии, лучевой терапии и иммунотерапии при лечении рака молочной железы. Уменьшение потребления калорий ослабляет факторы риска и отсрочивает возникновение рака, изменяя метаболизм и способствуя улучшению здоровья, включая повышенную аутофагию и чувствительность к инсулину, а также снижение уровня глюкозы в крови, воспаление, ангиогенез и передачу сигналов факторов роста.

Но в целом, CR не является распространенным протоколом, применяемым практикующими врачами для широкой публики из-за отсутствия существенных клинических исследований. Срочно необходимы дополнительные исследования, включая и клинические, чтобы полностью понять биохимическую основу CR или миметиков CR, а также подтвердить его преимущества.

⁸³ Belsky, D. W. et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm // *Elife*. 2020. Vol. 9. P. 1–25

⁸⁴ Martel, J. et al. Recent advances in the field of caloric restriction mimetics and anti-aging molecules // *Ageing Research Reviews*. 2021. Vol. 66, art. 101240.

Необходимы хорошо спланированные контролируемые испытания, проводимые в различных популяциях с большим размером выборки и более длительным периодом наблюдения.

Между тем, также сообщалось о побочных эффектах, вызванных CR. Психический стресс, вызванный чувством голода, и возникающая в результате депрессия и потеря либидо являются характерными эффектами.

Совсем недавно были описаны альтернативные «антивозрастные» диеты, которые характеризуются более удобным применением. К ним относятся прерывистое голодание, диеты, имитирующие голодание, кетогенные диеты, питание с ограничением по времени, ограничением белка или диетическое ограничение определенных аминокислот. Исследования этих вмешательств подтверждают, по крайней мере частично, наличие общих механизмов действия.

Пост. Прерывистый пост. Хотя существует множество различных режимов прерывистого голодания – от ограничения приема пищи до ограничения часов приема пищи, сосредоточимся на наиболее распространенной форме поста, которая в большинстве случаев влечет за собой примерно до 12 часов голодания в день. Появляется все больше свидетельств благотворного воздействия такого поста. Большинство клинических испытаний на сегодняшний день были сосредоточены на снижении веса или коррекции существующих метаболических нарушений, при этом в исследованиях участвовали люди с ожирением, метаболическим синдромом или СД 2-го типа. Используемый режим обычно представляет собой 8–10-часовое ежедневное окно приема пищи, продолжительность поста варьирует от 4 до 12 недель, а в некоторых исследованиях пост назначают только 5 из 7 дней в неделю. Как правило, фиксируется потеря веса и уменьшение ожирения или окружности талии, иногда улучшение циркулирующих биомаркеров, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, улучшение глюкорегуляторных параметров. Заметным исключением является исследование с участием людей со здоровым весом, в котором маркеры сердечно-сосудистых заболеваний не изменились, но уровень циркулирующей глюкозы был снижен⁸⁵.

⁸⁵ Martens, C. R. et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults // *Geroscience*. 2020. Vol. 42, № 2. P. 667–686.

По-видимому, более строгие посты эффективны для улучшения чувствительности к инсулину, однако их сложнее выполнить.

Четырехнедельное прерывистое голодание через день также эффективно в улучшении показателей сердечно-сосудистой системы, уменьшении жира на туловище, улучшении соотношения жира и мышечной массы и увеличении b-гидроксibuтирата.

Результаты эпидемиологических исследований менее ясны в отношении постов. Так, длительные ежедневные периоды голодания, связанные с пропуском завтрака, могут быть связаны с повышенной смертностью, которая особенно высока при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Таким образом, пост, по-видимому, оказывает благотворное влияние, но как проблемы соблюдения режима, так и побочные эффекты указывают на то, что 11–12-часовой ежедневный период между приемами пищи является идеальным, по крайней мере, до тех пор, пока дополнительные исследования не определят безопасные, осуществимые и эффективные продолжительности поста.

Низкоуглеводная и кетогенная диеты (КД). Большинство низкоуглеводных диет ограничивают ежедневное потребление углеводов до 50–60 г, а остальные калории должны поступать за счет высокого уровня жира и умеренного или высокого уровня белков.

КД не является энергетически ограниченным состоянием, однако родственный фенотип повторяет некоторые биохимические свойства CR. Кетогенная диета состоит из продуктов с высоким содержанием жиров, адекватным содержанием белка и очень низким уровнем крахмала и сахара (обычно около 88 %, 10 % и 2 % соответственно). Кетогенная диета способствует эндогенному кетогенезу без голодания. Что касается увеличения продолжительности жизни, есть предположение, что β -ГБ способствует увеличению продолжительности жизни червей и мышей за счет усиления ацетилирования белков и снижения активации тканеспецифического комплекса mTORC1. Механизмы действия КД связывают с улучшением нейропротекции и митохондриального метаболизма, активацией аутофагии, усилением антиоксидантной и противовоспалительной

способности и ингибированием передачи сигналов инсулина/инсулиноподобного фактора роста, что в целом и способствует процессу омоложения⁸⁶. Хотя КД уже клинически используется в качестве терапии, которую легче поддерживать, чем CR, но еще требуется как особое медицинское руководство для врачей, так и сильная мотивация для пациентов.

Способность диет с очень высоким содержанием жира приносить пользу для здоровья вызвала широкий интерес исследовательский интерес. При этом исследованиями установлено, что применение КД у полностью зрелых взрослых мышей незначительно, но все-таки увеличивает продолжительность жизни и улучшает показатели метаболических, физических и когнитивных функций. Циклическое применение такой диеты также дает метаболические и когнитивные преимущества. У мышей КД улучшает цереброваскулярную функцию, а у крыс улучшает когнитивные показатели вместе с изменениями в системах транспорта метаболитов в префронтальной коре. Когнитивные способности также улучшаются у крыс или мышей с моделью болезни Альцгеймера, получавших КД или кетоновые тела.

Кетогенные и другие низкоуглеводные диеты широко изучались и на людях. Недавний метаанализ показал, что у людей с ожирением кетогенное/низкоуглеводное потребление не более эффективно, чем сбалансированная диета, включающая низкокалорийную диету, диету с низким содержанием жиров/высоким содержанием углеводов или диету с низким содержанием белка/высоким содержанием углеводов с эквивалентными эффектами на индекс массы тела, уровень общего холестерина, профили липопротеинов и триглицеридов⁸⁷.

Некоторые крупные эпидемиологические исследования были специально сосредоточены на анализе связи между потреблением углеводов и смертностью. В одном из них участвовали 85 168 женщин (исходный возраст 34–59 лет) и 44 548 мужчин (исходный возраст 40–75 лет) без заболеваний сердца, рака

⁸⁶ Wallace, M. A. et al. The ketogenic diet preserves skeletal muscle with aging in mice // *Aging Cell*. 2021. – Vol. 20. P. e13322.

⁸⁷ López-Espinoza, M. Á. et al. Effect of a Ketogenic diet on the nutritional parameters of obese patients: a systematic review and meta-analysis // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 9. P. 1–21.

или диабета в течение 26 и 20 лет соответственно. Это исследование показало, что низкоуглеводная диета, основанная на жирных продуктах животного происхождения, была связана с более высокой смертностью от всех причин как у мужчин, так и у женщин, тогда как низкоуглеводная диета с более высоким содержанием растительной пищи была связана с более низкой общей смертностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. У мужчин на диете с низким содержанием углеводов высоким содержанием продуктов животного происхождения также был повышен риск смерти от рака на 66 %, у женщин – на 26 %⁸⁸.

В метаанализе нескольких когорт с участием 432 179 человек и низкое (< 40 %), и высокое потребление углеводов (> 70 %) увеличивали риск смертности по сравнению с их умеренным потреблением. Риск общей смертности увеличился более чем на 50 % в группе, потребляющей менее 20 % энергии, по сравнению с группой, потребляющей 50–55 % энергии из углеводов. Примечательно, что низкое потребление углеводов требует увеличения потребления белков и жиров, что повышает вероятность того, что более высокое потребление белков и/или жиров повышает риск смертности. В дополнение к балансу макроэлементов, их конкретный источник также оказался ключевым. Риск смертности был примерно на 18 % выше, когда белки или жиры животного происхождения заменяли углеводы, и на 18 % ниже – при их растительном происхождении⁸⁹. В этих эпидемиологических исследованиях рассматривались группы, которые потребляли низкое количество углеводов, но не такое, которое допустимо при строгой КД (< 50 г). Хотя хорошо известно, что долгосрочное потребление КД неприемлемо для подавляющего большинства населения, эти исследования важны для понимания того, могут ли определенные растительные диеты, обеспечивающие умеренно низкий уровень углеводов, представлять собой более реалистичный вариант

⁸⁸ Fung, T. T. et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies // *Annals of Internal Medicine*. 2010. Vol. 153, № 5. P. 289–298.

⁸⁹ Seidemann, S. B. et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis // *Lancet Public Health* 2018. Vol. 3, № 9. P. e419–e428.

для рациона. Эти исследования подчеркивают важность анализа относительного содержания питательных веществ вместо того, чтобы сосредотачиваться на отдельном веществе, а также указывают на очень разное влияние жиров и белков животного и растительного происхождения на здоровье, продолжительность жизни и смертность. Эти результаты также проясняют важность интеграции доклинических и клинических исследований, чтобы понять, как тип питания в различных возрастных периодах может увеличить продолжительность жизни.

Диеты долгожителей. Большинство существующих данных указывают на то, что при нормальном потреблении калорий со средним или высоким содержанием углеводов и низким, но достаточным потреблением белка (в основном растительного) и регулярным потреблением вегетарианских продуктов, снижается риск их побочных эффектов и отмечается увеличение продолжительности жизни. Например, продукты животного происхождения составляют около 1 % традиционного рациона жителей Окинавы с рекордным долголетием, а редкое потребление мяса или продуктов животного происхождения также характерно для населения районов Сардинии и Лома-Линда с высокой распространенностью долгожительства или высокой средней продолжительностью жизни. Преимущества такой диеты подтверждаются данными исследований ограничения калорий и белка у видов с короткой продолжительностью жизни, согласуются с эпидемиологическими данными и с данными масштабных клинических исследований.

Таким образом, диета с низким, но достаточным содержанием белка при высоком потреблении бобовых и, следовательно, относительно низком содержании метионина и других аминокислот способствует снижению уровня активности маркеров, потенцирующих старение, включая IGF-1, инсулин и TOR.

Тем не менее, у людей старше 65 лет низкобелковая диета, по-видимому, не приводит к дальнейшему снижению циркулирующего IGF-1, уже сниженного в процессе старения, а вместо этого может способствовать потере мышечной массы и развитию астении. При отсутствии ожирения и резистентности к инсулину относительно высокое потребление сложных углеводов также может способствовать предотвращению астении в любом

возрасте, но особенно у пожилых людей, обеспечивая таким образом энергией без повышения уровня инсулина и активации сигнальных путей глюкозы.

Потребление жиров, обеспечивающее около 30 % энергии, в основном растительного происхождения или рыбы, также является частью диеты долголетия и согласуется с фундаментальными исследованиями, а также с эпидемиологическими и клиническими данными, хотя традиционная окинавская диета обеспечивает гораздо более низкий уровень потребления жиров, подтверждая, что существуют варианты оптимальной диеты для долголетия. Недавнее исследование, основанное на метаанализе и данных исследования Global Burden of Disease-2019, включая данные из США, Китая и Европы, предоставляет доказательства в пользу низкокалорийной диеты для долголетия. Устойчивый переход от типичной западной к оптимальной диете, богатой бобовыми, цельными зёрнами и орехами, с меньшим содержанием красного и переработанного мяса, связан с увеличением ожидаемой продолжительности жизни на 10,7 лет у женщин и на 13 лет у мужчин, если начать в возрасте 20 лет, и с увеличением ожидаемой продолжительности жизни более чем на 8 лет при начале лечения в возрасте 60 лет ⁹⁰.

Важным предостережением является то, что диета для долголетия должна быть разработана таким образом, чтобы избежать недоедания, особенно среди населения старше 65 лет, предотвратить астению и заболевания, которые могут возникнуть в результате уменьшения костной или мышечной массы.

В идеале диета долголетия также должна включать 12–13-часовой ежедневный период голодания, который, как было показано во многих исследованиях, является безопасным, выполнимым и эффективным. Периодическое использование поста в возрасте от 18 до 70 лет может иметь ключевое значение для профилактики резистентности к инсулину, вызванной высококалорийной диетой. На самом деле, поддержание индекса массы тела (ИМТ) на уровне ниже 25 и идеального уровня жировой и нежировой массы тела в зависимости от пола и возраста,

⁹⁰ Fadnes, L. T. et al. Estimating impact of food choices on life expectancy: a modeling study // PLoS Medicine. 2022. Vol. 19, № 2. P. 1–17.

а также распределения и окружности живота следует использовать в качестве рекомендаций для установления ежедневного потребления пищи, а не установленного уровня калорий. Циклы поста также могут снизить артериальное давление и общий холестерин, особенно у пациентов из группы риска.

Таким образом, можно констатировать, что диета долголетия будет ценным дополнением к стандартным гериатрическим подходам и что в качестве профилактической меры она может помочь сохранить здоровье в пожилом возрасте, а интеграция мультиомных технологий и искусственного интеллекта, в конечном итоге, позволит еще более детально персонализировать пищевую терапию.

Очевидно, что индивидуализированные диеты могут потенциально задержать прогрессирование возраст-ассоциированных заболеваний и максимизировать поддержание здоровья.

Однако учитывая, что ограничение питательных веществ сложно для недостаточно мотивированного человека, перспективными являются заместительная терапия, которая частично имитирует преимущества диетического вмешательства на физиологическом и молекулярном уровнях. Этот подход требует поиска веществ, которые служат миметиками пищевого вмешательства.

Фармакологические миметики ограничения калорийности



Миметики ограничения калорий, также известные как миметики ограничения энергии, представляют собой гипотетический класс пищевых добавок или кандидатов в лекарственные средства, которые, должны имитировать антивозрастные эффекты, собственно технологии CR.

Напомним, что CR определяется как снижение ежедневного потребления калорий без нарушения соотношения поступающих питательных веществ. Однако поскольку применение CR в реальной жизни вряд ли будет устойчивым в долгосрочной перспективе, разработка фармакологических миметиков, CR-фармакологических миметиков ограничения калорийности

(CRM) привлекла значительное внимание. В настоящее время проводятся многочисленные скрининги для выявления синтетических или природных соединений, которые можно использовать для имитации фенотипов CR.

Важно отметить, что многие из кандидатов CRM активируют аутофагию, продлевают жизнь экспериментальных животных и улучшают симптомы различных заболеваний без необходимости снижения уровня калорий (табл. 3).

Таблица 3

**Стратегии ограничения калорийности (CR)
и миметики ограничения калорийности (CRM)**

Антивозрастные стратегии					
CR	+	+	+	+	?
CRM	+	+	+	?	?
Механизм действия	?	?	?	?	?

Рапамицин. Рапамицин (международное непатентованное название – сиролimus), по механизму действия, является ингибитором mTOR, но также проявляет свойства CRM.

Сведения об увеличении продолжительности жизни дрожжей, мух, червей, мышей и крыс ингибитора mTORC1 рапамицина послужили основой гипотезы о том, что ингибирование mTORC1 имеет фундаментальное значение для CR-индуцированного увеличения продолжительности жизни. Исследованиями установлено, что рапамицин также обеспечивают частичную защиту от возрастного снижения мышечной массы (модель саркопении у мышей), задействуя уникальные молекулярные пути ингибирования mTORC1 в скелетных мышцах.

Хотя рапамицин увеличивает продолжительность жизни ряда организмов подобно CR, но механизмы достижения этого эффекта, скорее всего, отличаются, т. е., относить этот препарат к разряду CRM спорно.

Специалист в области биогерантологии, автор гипотезы применения рапамицина как лекарственного средства для prolongation жизни, объясняет его действие с позиций замедления

героконверсии клеток, вызываемой в процессе старения mTOR, вследствие чего большинство клеток могут возобновить пролиферацию⁹¹. Концепция замедления рапамицином героконверсии (примерно в 3 раза) позволила открыть геростатики (подгруппу цитостатиков, замедляющих не только пролиферацию клеток, но и героконверсию). Рапамицин и другие рапалоги можно считать прототипами геростатиков или геропротекторов.

Физетин. Физетин представляет собой биоактивный флавонол, который широко содержится в овощах и фруктах, таких как клубника, яблоки, хурма, огурцы и лук, с максимальной концентрацией в клубнике (160 мг/г). Физетин является хорошо растворимым в жирах соединением, которое легко проникает через клеточные мембраны и накапливается внутри клеток. Это позволяет физетину проявлять разнообразные эффекты, включая противовоспалительное, нейропротекторное, противоопухолевое и антидиабетическое. Установлено, что физетин является многообещающим аналогом CR, эффективно поддерживающим окислительно-восстановительный баланс, например, при старении эритроцитов крыс. Физетин является средством, снижающим маркеры старения при индукции старения эмбриональных фибробластов мыши при окислительном стрессе или при старении действии генотоксина этопозиды. Физетин также снижал маркеры старения у старых мышей и в эксплантатах жировой ткани человека. Лечение физетином улучшало здоровье и продолжительность жизни старых мышей, физетин улучшает ионный баланс – фактор, вовлеченный в патогенез нескольких возрастных заболеваний, и предположительно ингибирует различные сигнальные киназы, включая PI3K/mTOR.

Спермидин, представляющий собой эволюционно консервативный полиамин, оказывает защитное и продлевающее продолжительность жизни действие у млекопитающих. Он считается миметиком CR из-за его существенного омолаживающего действия за счет противовоспалительных и антиоксидантных свойств, а также усиления митохондриальной метаболической

⁹¹ Blagosklonny M. V. Cell senescence, rapamycin and hyperfunction theory of aging // Cell Cycle. 2022. Vol. 21, № 14. P. 1456–1467.

функции, улучшения протеостаза и активности шаперонов. Спермидин, в частности, предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции и прогрессирования повреждения печени, его также можно рассматривать как индуктор аутофагии.

Плейотропное кардиозащитное действие спермидина в эксперименте выражено в снижении высокого артериального давления у чувствительных к соли крыс Dahl и одновременном уменьшении дезадаптивной гипертрофии и ослаблении снижения сократительной функции миокарда. Установлено, что спермидин противодействует увеличению массы тела грызунов, вызванному высококалорийной диетой, вероятно путем увеличения липолиза в висцеральном жире и улучшения контроля уровня глюкозы в крови у мышей с ожирением и крыс с диабетом.

Согласно результатам исследований, лечение спермидином, по-видимому, не дает дополнительных метаболических преимуществ у молодых и старых мышей, находящихся на стандартной диете, поэтому полезные метаболические эффекты спермидина, предположительно, могут быть ограничены гиперкалорийными и продиабетическими режимами питания.

У людей уровни циркулирующего спермидина снижаются с возрастом, а снижение эндогенных концентраций спермидина, по-видимому, связано с возрастным нарушением клеточного гомеостаза, обусловленным снижением аутофагии.

Спермидин в изобилии содержится в зародышах пшеницы, соевых бобах и орехах, а также, в средиземноморской диете. В то время как оптимальная концентрация спермидина у людей для поддержания оптимальных уровней аутофагии для здорового старения все еще нуждается в определении, есть данные, что потребление спермидина с пищей обратно коррелирует с артериальным давлением, риском смертельной сердечной недостаточности, а также других сердечно-сосудистых заболеваний.

В совокупности доклинические данные подтверждают трансляционный потенциал спермидина для улучшения сердечно-сосудистых факторов риска, включая гипертонию и ожирение, а диетические добавки со спермидином безопасны, хорошо переносились здоровыми добровольцами и пожилыми людьми с риском развития деменции. Необходимы дальнейшие более масштабные и долгосрочные клинические исследо-

вания, чтобы выяснить, можно ли противодействовать факторам сердечно-сосудистого риска, употребляя в пищу продукты, богатые полиаминами, обогащенные полиаминами растительные экстракты, синтетический спермидин, или стимулируя синтез полиаминов в микробиоме кишечника за счет добавок пребиотиков или пробиотиков.

Метформин. Бигуанид метформин, получаемый из французской сирени, является препаратом первой линии, используемым для лечения СД 2-го типа. Несмотря на то, что метформин наиболее известен своими гипогликемическими свойствами, все больше данных указывает на то, что метформин увеличивает продолжительность жизни и корректирует возрастные состояния – опухолевый рост, снижение когнитивных функций и сердечно-сосудистые заболевания. Метформин проявляет множество прямых влияний на сердечно-сосудистую систему. Например, он эффективно защищает от гипертрофии при перегрузке давлением в эксперименте у крыс, вероятно, за счет повышенного фосфорилирования AMPK и eNOS и более высокой продукции оксида азота, что приводит к улучшению эндотелиальной функции и расширению сосудов. Метформин эффективно уменьшает размер атеросклеротических бляшек у кроликов за счет снижения уровня высокочувствительного С-реактивного белка и ингибирования пути NF-kB в сосудистой стенке. Кроме того, метформин способен стабилизировать атеросклеротические бляшки путем активации AMPK у мышей с подавлением ApoE, что приводит к улучшению прогнозов сосудистых катастроф, поскольку кальцификация бляшек связана с их нестабильностью и служит отрицательным предиктором смертности⁹², ослабляет воспалительную реакцию у кроликов, получающих атерогенную диету, за счет уменьшения инфильтрации макрофагов, что, как известно, приводит к их дифференцировке в пенные клетки и образованию атеросклеротических бляшек, подавляет инфламмасому NLRP3 и усиливает аутофагию у мышей с диабетической кар-

⁹² Polonskaya, Y. V. et al. The influence of calcification factors and endothelial-dysfunction factors on the development of unstable atherosclerotic plaques // *Diagnostics* (Basel). 2020. Vol. 10. P. 1–10.

диомиопатией за счет активации АМПК и ингибирования mTORC, которые регулируют пути, связанные со старением, что приводит к увеличению продолжительности жизни, увеличивает экспрессию и активность SIRT1, в то же время, ослабляя активацию PGC1 α как центрального регулятора энергетического обмена⁹³.

Результаты большинства клинических исследований указывают на гипогликемический эффект метформина, при этом есть сведения, что метформин снижает уровень провоспалительных цитокинов у пожилых пациентов с диабетом и снижает частоту и смертность от сердечно-сосудистых событий.

Важно отметить, что метформин оказался безопасным для пациентов с хроническим заболеванием почек, что противоречит раннему утверждению о том, что метформин обычно вызывает лактоацидоз⁹⁴.

Отмечено снижение уровня холестерина ЛПНП после 3 лет лечения метформином у пациентов с СД 1-го типа, а результаты метаанализов показали, что метформин снижает общий сердечно-сосудистый риск, включая смертность и заболеваемость у пациентов с СД 2-го типа и общее снижение смертности от всех причин и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом при лечении метформином по сравнению с пациентами, получающими другие лекарственные средства и даже у пациентов без диабета⁹⁵.

Согласно имеющимся результатам, метформин может увеличивать продолжительность жизни, действуя как геропротектор, однако исследования на здоровых или не страдающих диабетом популяциях редки и имеют противоречивые результаты – подтверждения значимого влияния метформина на про-

⁹³ Caton, P. W. et al. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis through induction of SIRT1 and GCN5 // *Journal of Endocrinology*. 2010. Vol. 205, № 1. P. 97–106.

⁹⁴ Inzucchi, S. E. et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review // *JAMA*. 2014. –Vol. 312. P. 2668–2675.

⁹⁵ Zhang, K. et al. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 160 ; Campbell, J. M. et al. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis / *Ageing Research Reviews*. 2017. Vol. 40. P. 31–44.

филактику сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без диабета с высокими сердечно-сосудистыми рисками практически нет. Напротив, результаты длительного лечения метформином показывают уменьшение массы тела, улучшение секреции инсулина, снижение уровня ЛПНП и триглицеридов у пожилых людей с нарушением толерантности к глюкозе, но без диабета в анамнезе.

Ожидается, что шестилетнее клиническое исследование «Targeting Aging with Metformin» (TAME), которое началось в 2016 г. как крупное рандомизированное контролируемое и многоцентровое исследование, включающее более 3 000 участников (в возрасте 65–79 лет) без диабета, но с высоким риском развития возраст-ассоциированных болезней, позволит получить новые знания о влиянии метформина на смертность и развитие основных возрастных хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, рак и деменция ⁹⁶.

Полифенолы. Растительные соединения, принадлежащие к семейству полифенолов, могут представлять собой источники потенциальных CRM. Полифенолы – это широко распространенные фитохимические соединения, характеризующиеся большим химическим разнообразием. Они представляют собой одну из обширных групп вторичных метаболитов растений с более чем 8 000 структурных вариантов. Полифенолы выполняют разнообразные функции в царстве растений, от биотической защиты и абиотических стрессоров до коммуникации между видами и внутри них. В целом, полифенолы являются вторичными метаболитами растений и играют важную роль в защитных механизмах. Наиболее распространенная в литературе классификация подразумевает их подразделение на две основные группы: флавоноиды (например, антоцианы, флаван-3-олы, флаваноны, флавонолы, флавононы и изофлавоны) и нефлавоноиды (например, фенолокислоты, стильбены и лигнаны).

Основное свойство полифенолов – антирадикальное и антиоксидантное действие, лежащее в основе их anti-aging эффек-

⁹⁶ Campisi, J. et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing // *Nature*. 2019. Vol. 571, № 7764. P. 183–192.

тов и возможности использования для профилактики возраст-ассоциированных заболеваний. Однако дополнительно с полифенолами связывают целый спектр эффектов, основная часть которых представлена на рис. 12.

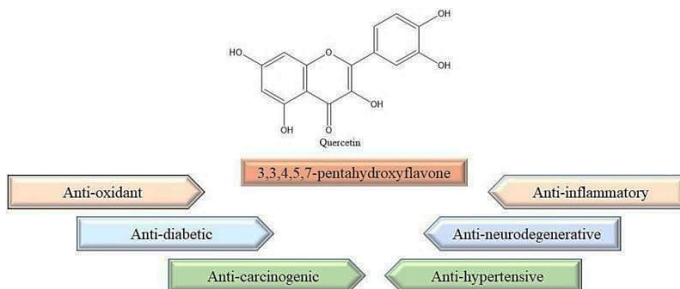


Рис. 12. Основные биологические эффекты полифенолов

Несколько ярких примеров полифенолов, которые могут имитировать CR у людей, включают ресвератрол, куркумин, эпикатехин, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), галловую кислоту и кверцетин.

Многочисленные исследования показывают, что полифенолы культурных растений безопасны и обладают выраженным нейропротекторным действием при различных нейродегенеративных заболеваниях в том числе болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Гентингтона. Это особенно интересно, поскольку в настоящее время большинство одобренных лекарственных препаратов лишь облегчают клинические симптомы, но не лечат нейродегенеративные заболевания. Согласно исследованиям, рабочая и эпизодическая память на фоне приема растительных полифенолов улучшаются, достоверно зафиксирован небольшой положительный эффект ($b \sim 0,24$, $p < 0,001$).

В отношении полифенолов ресвератрола и куркумина к настоящему времени накопилось наибольшее количество сообщений относительно их антивозрастного эффекта и способности корректировать возраст-ассоциированную патологию.

Ресвератрол и птеростильбен. Ресвератрол и птеростильбен – растительные полифенолы одного класса, получае-

мые из винограда или черники. Именно эти два полифенола наиболее часто называют кандидатами в качестве антивозрастных субстанций, способных модулировать признаки старения, включая окислительное повреждение, воспаление, укорачивание теломер, старение клеток.

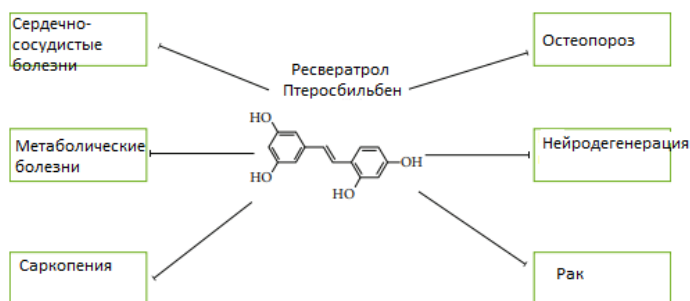


Рис. 13. Варианты возраст-ассоциированных патологий, на которых проводились исследования ресвератрола и других стильбенов

Ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистильбен), природное полифенольное фитоалексиновое соединение, в настоящее время является наиболее изученным миметиком CR. Ресвератрол способствует увеличению продолжительности жизни целого ряда эволюционно различных групп видов, включая *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*, вплоть до млекопитающих, таких как мыши⁹⁷. Сообщается, что потребление ресвератрола способствует профилактике возраст-ассоциированных заболеваний, таких как атеросклероз, артрит, катаракта, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, гипертония, СД 2-го типа, остеопороз и болезнь Альцгеймера. Ресвератрол обладает сильным антиадипогенным эффектом, подавляя процессы накопления жира и активируя окислительные и липолитические пути, проявляя кардиопротекторные эффекты путем ингибирования агрегации тромбоцитов. Установлен эффект ресвератрола на моделях метаболического син-

⁹⁷ Howitz, K. T. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan // *Nature*. 2003. Vol. 425. P. 191–196.

дрома и значительный антибактериальный эффект в отношении различных патогенов (*Listeria*, *Campylobacter*, *Staphylococcus aureus* и *E. coli*).

В клинических исследованиях прием ресвератрола улучшал память пожилых людей и снижал уровень ЛПНП в крови у пациентов с ожирением и СД 2-го типа, тем не менее, безусловно, необходимы дополнительные исследования для изучения продолжительности приема и дозозависимых метаболических эффектов ресвератрола.

Предполагается, что ресвератрол подавляет фенотип клеточного старения SASP посредством передачи сигналов SIRT1/NF-κB и задерживает старение организма в целом, способен облегчить течение опухолевого процесса и его применение как лекарственного препарата, может способствовать прорыву в терапии онкологических заболеваний. Большинство исследований были сосредоточены на его противоопухолевых эффектах, клеточных механизмах и путях передачи сигнала *in vitro* и *in vivo*, однако несмотря на тысячи доклинических исследований противоопухолевой активности ресвератрола, в трансляционных исследованиях и клинических испытаниях достигнут лишь незначительный прогресс.

Куркумин. Гидрофобный полифенол представляет собой биоактивный химический компонент корневищ *Curcuma longa* Linn (куркума), который широко используется в терапии различных заболеваний.

В последние годы исследования куркумина были сосредоточены на его применении при старении и возрастных заболеваниях. Куркумин, действующий на различные белки, способен противостоять как окислительному стрессу, так и воспалению. В головном мозге куркумин способен модулировать воспаление, вызванное микроглией. Наконец, при опухолях головного мозга куркумин может уменьшать рост опухоли за счет ингибирования активности теломеразы. Плейотропные свойства куркумина включают контроль над генами старения и хроническим воспалением в сосудистой и центральной нервной системах. Тем не менее, данные клинических исследований о долгосрочных эффектах куркумина на возрастные патологические изменения остаются в значительной степени неоднозначными.

Среди механизмов действия полифенолов на стареющие организмы в последние годы стали выделять взаимодействие полифенолов с микробиотой.

Взаимодействие полифенолов и кишечного микробиома. Понятие микробиом относится ко всем микроорганизмам и генетической информации в определенной среде, обеспечивающей положительное влияние на питание, обмен веществ и иммунитет. Известно, что микробиота кишечника в основном состоит из *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, среди них *Firmicutes* и *Bacteroidetes* являются доминирующей.

Полифенолам уделяют повышенное внимание из-за их функционального регулирующего воздействия на кишечные микроорганизмы, как показано на рис. 14.

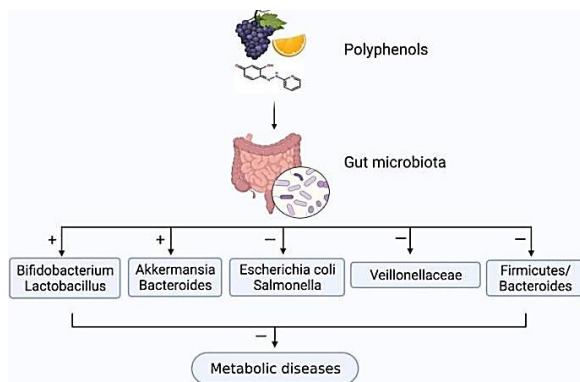


Рис. 14. Объекты взаимодействия «полифенолы – микробиота»
(W. Si et al. Nutrients. 2021. Vol. 13, № 11)

Примечания: «+» – улучшить; «-» – ослабить.

Полифенолы могут ингибировать размножение патогенных бактерий (например, *Escherichia coli* и *Salmonella*), одновременно стимулируя рост пробиотиков (например, бифидобактерии и лактобактерии). Растительные полифенолы могут стимулировать полезные бактерии в процессе регуляции кишечных микробов. Как только полифенолы попадают в кишечный тракт, они активируют микробиоту кишечника и регулируют микроэкологию кишечника. И наоборот, полифенолы также могут использоваться кишечной микробиотой для производства биоак-

тивных соединений (например, фенольных кислот), которые могут быть ключевыми биологически активными эффекторами, впоследствии положительно влияя на гомеостаз человека.

Средства с потенциальной антивозрастной активностью

К средствам с потенциальной антивозрастной активностью относятся *статины*: цеλεкоксиб, миноциклин, доксициклин, эналаприл, метопролол, небиволол, лактоферрин, никотинамидмононуклеотид; фитопрепараты, иммуностропные средства, кетонные тела.

В эксперименте получены результаты воздействия статинов непосредственно на антиоксидантные пути или укорачивание теломер. Высказывается предположение о потенциале в отношении профилактики возрастных заболеваний (например, деменции) и др. следующих статинов:

Целекоксиб – нестероидный противовоспалительный препарат, изначально разработанный как ингибитор циклооксигеназы-2, дозозависимо увеличивает продолжительность жизни червей.

Есть данные, что антибиотики *миноциклин* и *доксициклин* с антиоксидантными, противовоспалительными и нейропротекторными свойствами, независимыми от их антибактериальной активности, могут увеличивать продолжительность жизни нематод и *Drosophila melanogaster*. Эффекты увеличения продолжительности жизни при использовании тетрациклиновых антибиотиков связывают с повышением устойчивости к окислительному стрессу. У здоровых (с нормальным артериальным давлением) крыс длительное введение *эналаприла* было связано со значительной потерей массы тела и увеличением продолжительности жизни.

Метопролол и *небиволол* в качестве бета-блокаторов увеличивали среднюю и медианную продолжительность жизни самцов мышей на 10 % и 6,4 % соответственно, а также продолжительность жизни дрозофилы.

Лактоферрин известен своими физиологически плеiotропными свойствами. Антивозрастные вмешательства с использованием лактоферрина оказались безопасными и эффективными,

вызывая антиоксидантное, противовоспалительное и антиканцерогенное действие.

Никотинамидмононуклеотид (NMN). Уровни никотинамидмононуклеотида (НАД⁺) в организме с возрастом снижаются, и это связано со снижением выработки энергии в митохондриях, окислительным стрессом, повреждением ДНК. Однако NMN, как предшественник NAD⁺, может замедлить этот процесс, повышая уровень NAD⁺ в организме. Ряд исследований *in vivo* продемонстрировал положительные результаты терапевтического воздействия при различных возрастных осложнениях при приеме добавок NMN. Поскольку на рынке наблюдается большой приток антивозрастных продуктов на основе NMN, срочно необходимы надлежащие клинические исследования, чтобы выяснить эффективность и безопасность добавок NMN.

Комплексные фитопрепараты. Есть данные, что неочищенные экстракты лекарственных растений, таких как *Endopleura uchi*, *Calycophyllum spruceanum*, *Caesalpinia mimosoides*, *Eugenia uniflora*, *Glochidion zeylanicum*, *Anacardium occidentale*, *Hibiscus sabdariffa* L, или аюрведического экстракта, полученного из шести трав, эффективны в отношении увеличения продолжительности жизни у *C. Elegans*.

Иммуотропные средства. Из-за своей системной природы и взаимосвязи со всеми другими системами организма иммунная система является мишенью для вмешательства в процесс старения, поскольку относительно целенаправленные модификации небольшого набора клеток могут улучшить состояние многих систем органов. Благодаря недавним разработкам было предложено несколько стратегий воздействия на центральные иммунологические процессы или специфические иммунные субпопуляции, подверженные старению. Антивозрастная иммунная таргетная терапия может представлять собой эффективный подход к достижению здорового старения⁹⁸.

Кетоновые тела. Известно, что кетоновые тела, особенно β -гидроксibuтират (β -ГБ), образуются в результате окисления

⁹⁸ Borgoni, S. et al. Targeting immune dysfunction in aging // Ageing Research Reviews. 2021. Vol. 70. P. 1–16

жирных кислот и служат источником топлива для периферических тканей, включая мозг, сердце и скелетные мышцы. β -ГБ в настоящее время считается не только энергетическим субстратом для поддержания метаболического гомеостаза, но также действует как сигнальная молекула модуляции липолиза, окислительного стресса и нейропротекции. Кроме того, он служит эпигенетическим регулятором метилирования, ацетилирования, β -гидроксibuтирилирования гистонов для задержки различных возрастных заболеваний. Кроме того, исследования подтверждают, что эндогенное введение β -ГБ или экзогенные добавки являются эффективными стратегиями для индукции метаболического состояния пищевого кетоза.

Эндогенный кетоз и экзогенные добавки могут стать многообещающими стратегиями лечения возраст-ассоциированных заболеваний. Добавки β -ГБ в настоящее время исследуются как альтернатива кетоновой диеты для выявления достоверных сведений о способности экзогенных кетонových добавок повышать и поддерживать уровень β -ГБ и обладать омолаживающим эффектом.

Сенолитики



Термин сенолитики (англ. senolytics от senile – дряхлый, lytic – лизирующий, разрушающий) – средства, которые избирательно уничтожают стареющие клетки, появился в 2015 г. Принято считать, что сенолитики увеличивают продолжительность жизни за счет уничтожения стареющих клеток⁹⁹.

Клеточное старение происходит во многих типах соматических клеток и является парадигмой противодействия полиморфизму. Это гетерогенный процесс, опосредованный генетическими и эпигенетическими факторами. Сенолитики могут быть эффективными в подавлении повреждений и канцерогенных сигналов, тем самым улучшая репродуктивную функцию

⁹⁹ Kirkland, J. L. Clinical strategies and animal models for developing senolytic agents // *Exp Gerontol*. 2015. Vol. 68. P. 19–25.

молодого организма, но с возрастом вызывают снижение чувствительности и функциональной активности тканей и процессов регенерации.

Стареющие клетки (СК) демонстрируют специфический секреторный фенотип, связанный со старением (SASP – senescence-associated secretory phenotype), в основном характеризующийся продукцией провоспалительных и разрушающих матрикс молекул.

При накоплении СК индуцируется хроническое системное вялотекущее воспаление, известное как хроническое воспаление. В свою очередь, эта хроническая активация иммунной системы приводит к снижению клиренса СК, создавая тем самым порочный круг, который потенцирует воспаление. Накопление СК является причинным фактором различных возрастных патологий. Следовательно, СК и SASP рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени либо за счет селективного уничтожения СК, либо за счет селективной блокировки SASP с помощью природных или синтетических соединений. Эти соединения являются членами семейства агентов, называемых сенотерапевтическими средствами, которые подразделяются на сенолитики и сеноморфные средства.

В настоящее время использование сенолитиков считается потенциальной стратегией лечения возраст-ассоциированных болезней. Несколько других сенолитических агентов, в том числе ингибиторы HSP90 или BCL-2 и BCL-XL, показывают многообещающие результаты на мышах и требуют дальнейшего изучения на предмет их применимости и эффективности у людей.

Некоторые из них уже проходят клинические испытания и, возможно, представляют собой будущее лечение возрастных патологий, включая такие заболевания, как атеросклероз, остеоартрит, остеопороз, рак, диабет, нейродегенеративные заболевания – такие как болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистые заболевания, стеатоз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, идиопатический легочный фиброз и возрастная дегенерация желтого пятна. Например, сенолитики продемонстрировали эффект в клинических исследованиях на людях с диабетической болезнью почек.

Есть мнение, что сенолитики – это в основном противоопухолевые препараты, предназначенные для избирательного

уничтожения стареющих клеток, и предлагается альтернативно выделить подгруппу препаратов «геростатиков», таких как рапамицин и другие ингибиторы mTOR, которые ингибируют пути, способствующие старению. В отличие от сенолитиков геростатики не убивают клетки, а замедляют клеточную героконверсию до старения. В низких концентрациях сенолитики, как киназы mTOR, также являются геростатиками. В высоких же концентрациях они могут стать цитотоксическими, вероятно, из-за ингибирования множества других киназ (нецелевой эффект).

Кроме того, предполагается, что комбинация двух геростатиков может действовать как сенолитик. Например, ингибиторы BCL-2, особенно в сочетании с ингибиторами mTOR, оказывают цитотоксическое действие на некоторые стареющие клетки.

Наиболее хорошо изученными сенолитическими агентами являются дазатиниб и кверцетин. Дазатиниб изначально был противоопухолевым средством, но теперь известно, что этот препарат оказывает сенолитическое действие на стареющих предшественников адипоцитов человека. Кверцетин представляет собой природное соединение с сенолитическим эффектом в эндотелиальных клетках пупочной вены. Индивидуальные и комбинированные сенолитические эффекты этих препаратов были продемонстрированы *in vitro* и *in vivo*¹⁰⁰.

Другим соединением в этой группе является встречающийся в природе флавоноид физетин, который ингибирует путь PI3K/Akt и обладает более сильным сенолитическим эффектом *in vitro*, чем кверцетин, а также проявляет меньшую токсичность и более селективное ингибирование Bcl-xL, чем стандарт навитоклакс. Хорошие результаты при тестировании вместе с физетином в качестве комбинированного сенолитического лечения показали лютеолин и куркумин (табл. 4).

Пока считается, что эффекты сенолитиков зависят от типа стареющих клеток, и что комбинация дазатиниба + кверцетина обеспечивает лучшую общую сенолитическую эффективность для клеточных линий, но по отдельности сенолитиками не являются.

¹⁰⁰ Zhu, Y. et al. The achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs // *Aging Cell*. 2015. Vol. 14, № 4. P. 644–658.

Наиболее описанные сенолитики

Класс соединений	Субстанции с сенолитическим потенциалом
BCL-2 ингибиторы	ABT-263 (Navitoclax) A-1331852 A-1155463 ABT-737
HSP90 ингибиторы	17-DMAG (Alvespimycin) Geldanamycin 17-AAG (Tanespimycin) Ganetespib
Нацеленные на p53	FOXO4-DRI UBX0101 RG7112 (RO5045337) P5091 P22077
Полифенолы	Fisetin Curcumin
Сердечные гликозиды	Ouabain Ouabagenin Proscillaridin A Bufalin K-stropanthin Strophanthidin
Разные	Fenofibrate Azithromycin Roxithromycin Tamatinib (R406) Panobinostat AT-406 Galactose-coated nanoparticles (GalNPs)

Сенолитические агенты были обнаружены путем сканирования с использованием биоинформатического подхода для поиска лекарств, которые нарушают звенья сети антиапоптотических путей стареющих клеток (SCAP) и отличаются от подхода с одной мишенью и одним лекарством. Таким образом, важной характеристикой этих агентов является их нацеливание на несколько узлов сети SCAP, а не действие на одиночные или ограниченные мишени, что, в свою очередь, снижает нецелевые апоптотические эффекты на нестареющие типы клеток. Исследования *in vivo* показали, что эти агенты уменьшают старение клеток путем апоптоза; в частности, лежащие в основе молекулярные механизмы, с помощью которых сенолитические агенты опосредуют свои эффекты, включают снижение

p16Ink4a, нацеливание на семейство Bcl-2, индуцируемый гипоксией фактор 1-альфа (HIF-1a) и другие компоненты сети SCAP¹⁰¹.

Кверцетин эффективен против стареющих клеток человека в сочетании с дазатинибом, снижая экспрессию факторов SASP. Установлено также, что комбинация кверцетина и дазатиниба увеличивает продолжительность жизни и здоровья старых мышей и улучшает течение возрастных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания. В открытом клиническом исследовании в течение трех недель пероральный прием кверцетина и дазатиниба улучшал дистанцию 6-минутной ходьбы, скорость ходьбы и способность вставать со стула, а также сокращал время автономной работы организма через пять дней после приема последней дозы¹⁰².

В группе из 10 исследованных полифенолов физетин проявлял наибольший потенциал сенолитика в культивируемых стареющих мышинных и человеческих фибробластах, увеличивая среднюю и максимальную продолжительность их жизни. Поскольку физетин обладает хорошим действием против воспалительных факторов, он использовался в клинических исследованиях для облегчения дисфункции COVID-19 и чрезмерной воспалительной реакции у пожилых людей.

Сеноморфными называют препараты и пищевые добавки, которые могут сдерживать фенотипы, связанные со старением, путем явного подавления SASP или провоспалительного секрета. Результаты недавних исследований показывают, что флавоноиды апигенин, кемпферол и 4,4'-диметоксихалкон также обладают такими «сеноморфными» эффектами. Апигенин принадлежит к подклассу флавоноидов флавонов и может задерживать процесс старения, активируя путь Nrf2. Апигенин частично ингибирует SASP, ингибируя передачу сигналов IL-1α в клеточных линиях фибробластов человека через IRAK1 и IRAK4, p38-MAPK и NF-κB. Кемпферол представляет собой флавонол

¹⁰¹ Gerdes, E. O. W. et al. Discovery, development, and future application of senolytics: Theories and predictions // The FEBS journal. 2020. Vol. 287, № 12. P. 2418–2427.

¹⁰² Gerdes, E. O. W. et al. Strategies for late phase preclinical and early clinical trials of senolytics // Mechanisms of Ageing and Development. 2021. Vol. 200. P. 1–5

и значительно ингибирует экспрессию IL-6, IL-8 и IL-1b, но существенно не влияет на само старение в стареющих клетках BJ, индуцированных блеомицином. Исследование клеточного механизма показало, что кемпферол в стареющих клетках может быть опосредован, по крайней мере частично, путем вмешательства в передачу сигналов IRAK1/IkBa/NF-kB p65¹⁰³.

Комбинация дазатиниб + кверцетин (D + Q) была первым сенолитическим вмешательством, дошедшим до клинических исследований на людях (ClinicalTrials.gov NCT02874989) всего через год после демонстрации их сенолитической активности в эксперименте. В этом открытом экспериментальном исследовании на людях изучался терапевтический эффект прерывистого перорального приема D + Q в течение 3 недель для облегчения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) от легкой до тяжелой степени. Это исследование продемонстрировало, что краткосрочное периодическое лечение D + Q может облегчить физическую дисфункцию у пациентов с ИЛФ, продемонстрировав значительное улучшение 6-минутной дистанции ходьбы, скорости походки и повторного стояния на стуле. Другое клиническое исследование (NCT02848131), в котором изучалось прерывистое лечение D + Q у пациентов с диабетической болезнью почек, продемонстрировало, что 3-дневный пероральный курс D + Q привел к уменьшению SA- β -gal-положительных и p16INK4a- и p21CIP1-экспрессирующих клеток в биоптатах жировой ткани и кожи. Кроме того, исследование образцов крови пациентов также выявило снижение факторов SASP (IL-1 α , IL-6, MMP-9/12).

Физетин используется в пилотных клинических исследованиях для изучения его терапевтического воздействия при возраст-ассоциированных заболеваниях почек, остеопорозе, диабете.

Ингибитор BCL-2 и BCL-XL – навитоклакс, исследуют в настоящее время для лечения различных видов рака, включая

¹⁰³ Perrott, K. et al. Apigenin suppresses the senescence-associated secretory phenotype and paracrine effects on breast cancer cells // *GeroScience*. 2017. Vol. 39, № 2. P. 161–173 ; Lim, H. Effects of flavonoids on senescence-associated secretory phenotype formation from bleomycin-induced senescence in BJ fibroblasts // *Biochemical Pharmacology*. 2015. Vol. 96, № 4. P. 337–348.

рак яичников и легких, в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами (NCT00445198; NCT02591095; NCT02520778; NCT02079740).

Таким образом, сенолитические препараты, используемые для селективной индукции апоптоза в стареющих клетках, продемонстрировали многообещающие результаты в улучшении кардиометаболических показателей здоровья и уменьшении заболеваний, связанных со старением. «Антивозрастной коктейль», состоящий из кверцетина и дазатиниба, существенно увеличивает выживаемость и улучшает физиологические функции и молодых, и естественно стареющих мышей. Результаты исследовательской работы свидетельствуют, что введение сенолитических соединений может улучшить здоровье и увеличить продолжительность жизни даже в пожилом возрасте, и при уничтожении стареющих клеток сенолитическая терапия способствует устранению атеросклеротических бляшек, улучшению памяти у мышей с моделью болезни Альцгеймера.

Таким образом, сенолитическая терапия может предложить многообещающий подход к лечению возраст-ассоциированной патологии. Будущие терапевтические подходы, основанные на нанотехнологиях доставки специфичного типа клеток в нужную ткань, только разрабатываются для повышения специфичности и уменьшения побочных эффектов сенолитиков.

При этом следует учитывать, что клеточное старение нельзя рассматривать только как отрицательное явление и использовать в качестве терапевтической мишени, оно необходимо для различных физиологических процессов, таких как эмбриональное развитие, секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы, регенерация тканей, противоопухолевой защиты, заживление ран и обладает как преимуществами, так и недостатками, и следует помнить.

Глава 7

МУЛЬТИОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ МИШЕНЕЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ БИОБАНКИНГА ЮГРЫ

В очередной раз следует отметить, что старение – сложный биологический процесс, характеризующийся прогрессирующим снижением физиологических функций на многих уровнях, включая изменения на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и организменном.

За последние несколько десятилетий мы узнали, что почти каждый биологический процесс в клетке может способствовать физиологическому упадку и прогрессирующему накоплению повреждений, что в конечном итоге приводит к старению и смерти. Нестабильность генома, мутации ДНК, ошибки в транскрипции РНК и трансляции белков среди прочих факторов могут способствовать дисфункции органелл и клеток при старении. Хотя регуляция транскрипции играет важную роль в контроле экспрессии генов, множество факторов помимо транскрипционных, включая эпигенетические модификации и скорость деградации мРНК, влияют на концентрацию белка в клетке.

Схема, иллюстрирующая центральную догму молекулярной биологии и различные «омические» подходы, доступные в настоящее время для высокопроизводительного количественного анализа молекулярных изменений, связанных со старением показана на рис. 15.

Дополнительные процессы, такие как альтернативный сплайсинг пре-мРНК и посттрансляционные модификации (ПТМ), еще больше усложняют протеом организма. Более того, деградация белков посредством аутофагии и убиквитин-протеасомных путей влияет на обмен и деградацию белков, тогда как пространственное расположение и ПТМ могут влиять на их активность. Наконец, изменения экспрессии белков и их активности могут влиять на структуру метаболитов и изменять метаболическое состояние клетки. Вместе постепенное снижение всех функций, упомянутых ранее, может способствовать процессу старения. Поэтому понимание механизмов старения невозможно без учета всех компонентов биологической системы, взаимодействий между отдельными компонентами и иерархии системы.

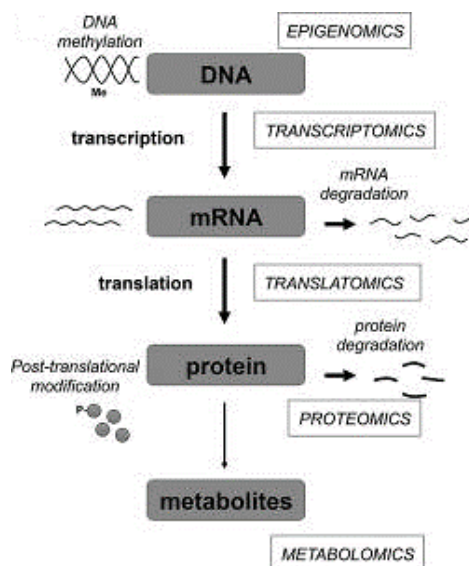


Рис. 15. Общие определения молекулярных процессов при старении
(Antioxid & Redox Signal. 2018. Vol. 29, № 10)

Транскриптомика. Старение контролируется комбинацией генетических, экологических и стохастических факторов, а ряд разнообразных генов модулируют старение. Исследования на беспозвоночных организмах привели к идентификации сотен генов, удаление или выключение которых может значительно увеличить продолжительность жизни. Например, полногеномный анализ репликативной продолжительности жизни дрожжей в наборе несущественных делеций генов показал, что более 5 % делеций генов дрожжей могут значительно увеличить продолжительность жизни. Многие из этих генов были сгруппированы в несколько функциональных категорий, которые представляют собой консервативные биологические процессы, с возможным вовлечением в модуляцию старения млекопитающих. Вероятно, процесс старения можно также отсрочить за счет манипуляций с окружающей средой, включая ограничение питания (CR) и различные стрессовые воздействия (например, гипоксию). Учитывая, что существует множество способов увеличения продолжительности жизни организма,

очень важно понять, как различные генетические и экологические манипуляции, связанные с долголетием, связаны друг с другом и как координировано регулируются различные гены и пути старения.

Транслатомика. Несмотря на важность регуляции транскрипции в контроле экспрессии генов при старении, многие гены также регулируются на уровне трансляции. Однако детали, с помощью которых трансляционный контроль влияет на процесс старения, остаются плохо изученными. Недавние технологические достижения в области протеомики и секвенирования следующего поколения позволили исследователям количественно измерить скорость трансляции белков на уровне всего генома, что может облегчить исследование трансляционного контроля экспрессии генов во время старения.

Протеомика. Хотя скорость синтеза мРНК определяет большую часть концентрации специфического белка в клетке, а регуляция на уровне транскрипции по большей части регулирует экспрессию белка, регуляция на уровне трансляции и оборота белка, по-видимому, точно регулирует концентрацию белка. Современные методы высокопроизводительного анализа концентрации белка включают жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией (ВЖХ-МС/МС), иммуногистохимию на основе антител, белковые матрицы и визуализацию на основе флуоресценции с использованием флуоресцентных репортеров (например, GFP-меченые белки). В настоящее время только небольшая часть протеома может быть количественно измерена в одном эксперименте. Кроме того, по сравнению с транскриптомикой, которая может обнаруживать различные изоформы транскриптов, полученные в результате альтернативного сплайсинга, протеомный анализ ограничен ограниченным числом вариантов белка¹⁰⁴.

Эпигеномика. Выявлена важная роль эпигеномных изменений на основе хроматина при старении – метилирование ДНК и множественные модификации гистонов, которые могут

¹⁰⁴ F. Edfors, et al. Gene-specific correlation of RNA and protein levels in human cells and tissues // *Molecular Systems Biology*. 2016. Vol. 12, № 10. P. 1–10 ; Walther, D. M. et al. Widespread proteome remodeling and aggregation in aging *C. elegans* // *Cell*. 2015. Vol. 161, № 4. P. 919–932.

влиять на транскрипцию генов посредством ингибирования связывания транскрипционных факторов, образования гетерохроматина и влияния на стабильность генома, а экологические и экспериментальные возмущения ремоделеров эпигенома и хроматина напрямую влияют на продолжительность жизни различных организмов. Кроме того, эпигенетические модификации недавно были предложены в качестве полезных биомаркеров старения¹⁰⁵.

Метабономика. Основным фактором старения предположительно является постепенное накопление молекулярных повреждений, вызванное многочисленными метаболическими процессами. Такое кумулятивное повреждение не ограничивается окислительным повреждением и может включать, среди прочего, побочные продукты ферментативных реакций, изменения экспрессии генов, ошибки в синтезе РНК и белка и накопление мутаций ДНК. Более того, ожидается, что разнообразие этих форм повреждений и побочных продуктов различных метаболических процессов будет увеличиваться с возрастом. Таким образом, анализ метаболических признаков, связанных со старостью, может обеспечить лучшее понимание механизмов старения.

Мультиомные исследования и новые биомаркеры старения и мишени для антивозрастной терапии. Ожидается, что мультиомные исследования проложит способ открытия новых антивозрастных мишеней. На сегодняшний день нет ясно обозначенного независимого биомаркера старения, который мог бы точно отражать состояние или скорость старения людей, но старение можно охарактеризовать с помощью комплекса биомаркеров. Для комплексной характеристики биомаркеров наиболее подходят исследования на мультиомном уровне, которые описывают эпигеномику, транскриптомику, протеомику, включают данные метабономики и микробиомики могут дать больше надежды¹⁰⁶.

¹⁰⁵ Greer, E. L. et al. DNA methylation on N6-adenine in *C. elegans* // *Cell*. 2015. Vol. 161, № 4. P. 868–878.

¹⁰⁶ Zhavoronkov, A. et al. Artificial intelligence for aging and longevity research: Recent advances and perspectives // *Ageing Research Reviews*. 2019. Vol. 49. P. 49–66.

Из-за быстрого развития биобанкинга по всему миру использование биоинформатики воспринимается как доступное средство, позволяющее работать с наиболее перспективными методами мультиомики. Мультиомный подход становится золотым стандартом в биологии старения и увеличить количество идентифицированных маркеров старения в сочетании с новым пониманием его процессов и новых мишеней для борьбы с ним.

Старение является основным фактором риска хронических заболеваний, ограничивающих продолжительность здоровой жизни. Следовательно, механизм старения является потенциальной терапевтической мишенью. Мультиомный анализ возрастной корреляции включает большие объемы данных, полученных в результате различных анализов омики, таких как геномика (эпигеномика), транскриптомика, протеомика, метаболомика и микробиомика.

Генетические и эпигенетические маркеры старения и мишени антивозрастных технологий, описанные с позиций мультиомики представлены в табл. 5 (L. Wu и соавт. Biomolecules. 2022. Vol. 12, № 1).

Таблица 5

**Потенциальные биомаркеры старения,
выявленные в исследованиях геномики**

Биомаркер	Прикладная функция
Часы старения по метилированию ДНК (эпигенетические часы)	Метод оценки биологического возраста
Метилирование ДНК GrimAge	Коррелирует с заболеваниями и может предсказывать смертность
DNKm-паттерн 353 CpG-сайтов	Оценка физиологического старения
73 CpG сайт	Иммунная система
10 сайт CpG	Предиктор смертности от рака и сердечно-сосудистые заболевания
Увеличение DNAmAge	Рак, возрастная дегенерация хряща
Ген Forkhead box O3 gene (FOXO3)	Связан с увеличением продолжительности жизни
Ген аполипопротеина Е (APOE)	Регуляция холестерина и липидов метаболизм и восстановление клеток

Главное преимущество этого метода – проведение анализа всех возможных данных, относящихся к одному человеку или большой группе людей с выявлением общих и индивидуальных

особенностей с многомерной точки зрения, что позволяет идентифицировать маркеры старения и новые антивозрастные мишени. Методы машинного обучения, основанные на глубоких нейронных сетях, являются новейшими и самыми сложными методами определения биомаркеров старения человека. Они могут использовать любой тип данных омиксных исследований для прогнозирования возраста и поиска мишеней.

К биомаркерам, идентифицированным в транскриптомных исследованиях, можно отнести:

- транскриптомный маркер возраста фибробластов кожи (определяет биологический возраст);
- количество ABCG1 (определяет продолжительность жизни человека);
- ген BIRC2 (регулятор апоптоза, воспаления, клеточной пролиферации и митотической передачи киназного сигнала);
- экспрессия генов AMZ1, MANEAL, PARP3, KIAA0408, ISM1, CRIP1, NEFL, PHLDA3, DDB2, CHN1, CAPN2 (положительно коррелирует со старением);
- экспрессия генов MXRA8, SLC4A10, CD248, and PLEKHA7 (негативно коррелирует со старением);
- miR-22-3p и miR-28-3p (положительно коррелирует со старением);
- miR-425-3p, miR-182-5p, miR-99b-5p (негативно коррелирует со старением), miR-181a, miR-434-3p, miR-431, miR-29, and miR-126 (саркопения); miR-19a-3p (биомаркер ишемического инсульта);
- экспрессия miR-34a (ассоциируется с потерей слуха у человека);
- miR-21 (потенциальный биомаркер воспаления);
- miR455-3p (ранний маркер повышения АД); lncRNAs (регуляция процессов клеточного старения);
- Telomere-lncRNA (может регулировать активность теломеразы и выживаемость нервных стволовых клеток при старении);
- возрастные расстройства экспрессии lncRNA (может влиять на нейрогенез и синаптические процессы пластичности);
- Meg3 (связано с сердечно-сосудистым старением);
- CircRNAs (может быть биомаркерами старения мозга);
- circRNAs (активируются при множественной системной атрофии).

Потенциальные биомаркеры старения, выявленные в протеомных исследованиях:

- GDF15, PTN, ADAMTS5, FSHB, SOST, CHRDL1, NPPB, EFEMP1, MMP12, CTSV (связаны со старением);

- LGALS3BP, MASP2, DNASE1, ANPEP, IGFBP1 (позволяют оценить скорость старения);

- циркулирующие пептиды (GDF8 и пропептиды GDF11 и GDF8 и зрелые белки GDF11 (могут быть связанным с ускорением появления фенотипа старения, и все они вовлечены в воспалительном процессе);

- CLEC3B, CRISP3, IGFAS, TAS1R3 и TGFBI (могут иметь отношение к здоровому старению);

- APOEP, CD14, CDKL1, CRTAC1 (связаны с нездоровым старением); ингибиторы сериновых протеаз, SCT1 и GDF15 (биомаркеры старения);

- GDF15 (перспективный биомаркер старения); сиртуины (влияние на стабильность генома, воспаление, метаболический гомеостаз, продолжительность жизни и поддержание здоровья);

- сигнальный путь NF-κB (регуляция экспрессии IL-6 и IL-8); AMP активированная протеинкиназа AMPK (влияет на продолжительность жизни животных и человека);

- теломераза (противодействует укорочению теломер, связанному с клеточным циклом); метионина сульфоксид (маркер биологического возраста);

- метионинсульфоксидредуктаза (защищает клетку от биологического окислительного стресса).

Потенциальные биомаркеры старения, выявленные в метаболомных исследованиях:

- катаболизм КоА, метаболизм витамина Е, метаболизм лизина, триптофана, тирозина и др. (связаны со старением);

- моноацилглицериды, диацилглицерины и фосфосерины (демонстрируют тенденцию к снижению с возрастом);

- продукт протеолиза L-γ-глутамил-L-лейцина (увеличивается во время старения);

- 25-гидроксигексановая кислота, эйкозапентаеновая кислота, фосфосерины и др. (снижение в пожилом возрасте);

- никотинамидадениндинуклеотид NAD⁺ (играет жизненно важную роль в транспорте электронов в митохондриях, позитивная роль в продлении жизни у мышей);

- повышение концентрации продуктов ликирования (иммунное старение);
- метаболический профиль полиненасыщенные жирные кислоты/общие жирные кислоты, гистидин, лейцин и др. (могут быть косвенными предикторами смертности);
- ингибирование активность NF-κB (продлевает жизнь плодовой мушке и мыши);
- сигнальная система аутофагия-лизосомы (поддерживает нормальные функции клеток и продляет срок жизни) (табл. 6).

Таблица 6

**Потенциальные биомаркеры старения,
выявленные в микробиомных исследованиях**

Биомаркер	Функция
Снижение <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> и <i>Bacillus</i> , рост <i>Streptococcus</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Clostridium</i> и <i>Escherichia increased</i>	В течение процесса старения
Отношение <i>Firmicutes</i> к <i>Bacteroidetes</i>	Может использоваться в качестве критерия метаболического здоровья, и с возрастом этот показатель будет снижаться
<i>Bacteroides</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , Алитипес и др.	Бактерии с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами
<i>Christensenellaceae</i> вместе с <i>Akkermansia</i> и лактобактерии	Способствовать иммунной регуляции, защита против воспаления и способствование здоровому метаболическому гомеостазу
<i>Christensenellaceae</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Bifidobacterium</i>	связаны с иммунологическим и метаболическим здоровьем
Снижение <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Roseburia</i> и <i>Faecalibacterium</i> , значительное повышение <i>Desulfovibrionaceae</i> и <i>Enterobacteriaceae</i>	Связано с долголетием
<i>Akkermansia</i> , <i>Lactobacillus</i> и <i>Christensenellaceae</i>	Связаны с долголетием, выполняют роль антиоксиданта в организме человека, что помогает добиться здорового старения и долголетия

В связи с машинным анализом данных омиксных исследований в последние годы развивается интегромика в системной биологии. Использование отдельного омиксного анализа и интерпретация данных изолированно игнорируют корреля-

цию и биологическую интерференцию между различными уровнями омиксного исследования. Таким образом, интеграция результатов одиночных омиков необходима для глубокого понимания процесса старения и его механизмов, что является сущностью так называемой интегромики.

Интегромика, как всесторонний анализ различных данных омики и системной биологии, обеспечила несколько прорывов в изучении старения и вмешательств против старения. Это сложный статистический метод объединяет экспериментальные данные, полученные с помощью нескольких методов омики, с вычислительными моделями, чтобы обеспечить целостный взгляд на ландшафт системы старения.

Учитывая сложность и неоднородность старения, интегромики не только предоставляют статические карты молекул, но и используются также для характеристики взаимных изменений молекул во времени. Это помогает определить оптимальный момент времени для измерения биомаркеров старения и специфических средств против старения. Каждый кандидат биомаркеров омического уровня на основе интегромики имеет биологическое значение. Значимые кандидаты в биомаркеры, выявленные методом интегромики, считаются предпочтительными и в качестве биомаркеров старения, и в качестве новых мишеней против старения.

Потенциальные биомаркеры старения выявляются с использованием одного из следующих вариантов интегромики:

- метод комплексного анализа разных данных омики (этот метод объединяет экспериментальные данные нескольких уровней омики с вычислительными моделями и анализирует их в целом для выявления ценных данных);

- мультифакториальный или регрессионный анализ с использованием метода наименьших квадратов (может определить основные источники различия в данных).

В последние годы были предприняты большие усилия для создания широкого спектра транскриптомных, геномных, протеомных, эпигеномных и метагеномных данных, связанных со старением. Однако анализ такого огромного количества данных требует использования специализированных вычислительных ресурсов, способных дать подробный обзор процессов

старения, а также выявить перспективные мишени для замедления старения и лечения возраст ассоциированных болезней.

Примером может служить платформа искусственного интеллекта PandaOmics (Insilico Medicine Hong Kong Ltd)¹⁰⁷. В отличие от других альтернатив, платформа PandaOmics состоит из разнообразного набора проверенных аналитических моделей (таких как интеллектуальный анализ текста, распознавание сущностей, целевое ранжирование и предсказание тенденций) в сочетании с возможностью открывать новые целевые мишени.

Таким образом, прогресс в науке и технике ускорил появление «эпохи омиксов», тем самым позволяя исследователям собирать и интегрировать данные на разных молекулярных уровнях. Идентификация биомаркеров старения и новых мишеней для антивозрастных вмешательств имеет решающее значение в биологии старения и гериатрии. Многоуровневая информация, полученная технологиями мультиомики, способствует лучшему пониманию механизмов старения и открывает новые возможности для диагностики и лечения старения и терапии возраст-ассоциированной патологии.

Биомаркеры из существующих наборов данных и новые методы измерения биологического возраста имеют, видимо, большое значение. В настоящее время разработан относительно точный метод измерения биологического возраста, основанный на «часах старения», или «часах метилирования ДНК» («эпигенетические часы»), а уточняющие дополнения можно анализировать и оценивать за счет омиксных технологий. Так, биологический возраст можно дополнительно измерить с помощью профилей транскрипции MiRNAs, lncRNAs и circRNAs; протеомика привлекает все большее внимание в исследованиях старения, потому что ее результаты также уточняют эпигенетические часы старения; биомаркеры, выявленные в метаболомных и микробиомных исследованиях, также имеют большой потенциал коррекции часов старения. Дополнения, предоставляемые омиксными технологиями, позволяют корректировать эпигенетические часы старения.

¹⁰⁷ Zhavoronkov, A. et al. Artificial intelligence for aging and longevity research: Recent advances and perspectives // Ageing Research Reviews. 2019. Vol. 49. P. 49–66.

Понятно, что старение – это комплексный процесс, на который влияет множество факторов, вносящих изменения на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях, и это обстоятельство требует объективных аналитических инструментов исследования. Интегрированный мультиомический подход необходим для достижения всестороннего понимания биологического механизма старения. Завершая обзор процессов старения, предлагаем по аналогии с «эпигенетическими часами старения» использовать часы старения, построенные с учетом данных мультиомных технологий – «мультиомные часы старения».

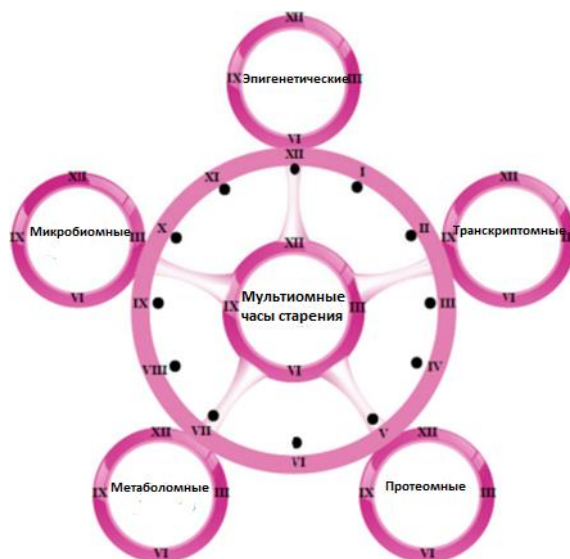


Рис. 16. Мультиомные «часы старения»

К настоящему времени общее понимание достигнуто в отношении платформы мультиомиксных исследований и «big data» – эти подходы наиболее полно реализуются в условиях биобанкинга¹⁰⁸.

¹⁰⁸ Zhang, X. et al. Evaluating live microbiota biobanking using an ex vivo microbiome assay and metaproteomics // Gut Microbes. 2022. Vol. 14, № 1. P. 1–13.

Глобальный тренд захватывает и ситуацию с исследованиями здоровьесбережения, в частности, старения на Севере, который реализуются в проекте по созданию биобанка в Югре.

Для создающегося биобанка Югры предлагается идея платформы для совместного анализа данных omics, связанных со старением, а также онлайн-инструменты для визуализации и сравнения этих данных. Текущая реализация Aging Atlas может включать пять модулей: транскриптомика (RNA-seq), транскриптомика одиночных клеток (scRNA-seq), эпигеномика (ChIP-seq), протеомика (белковое взаимодействие) и фармакогеномика (геропротекторные соединения), которые будут расширяться в соответствии с потребностями исследования старения и наличием данных. Вариант Атласа разработан на основе образца – Aging Atlas¹⁰⁹, представлен на рис. 17.

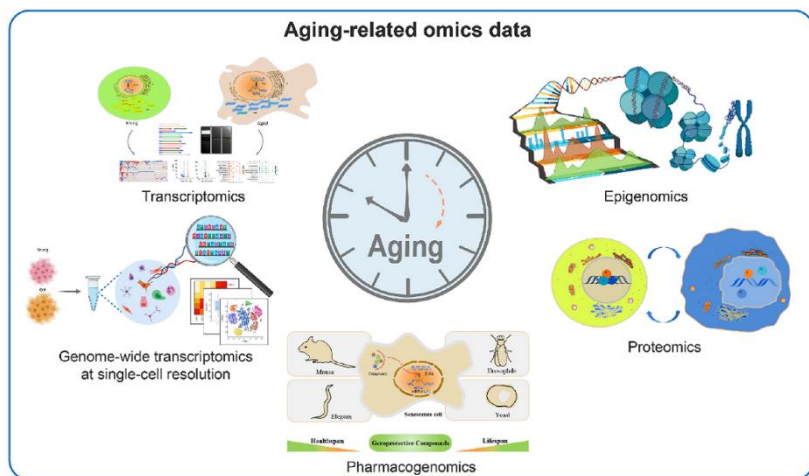


Рис. 17. Данные омики, связанные со старением

1. Данные транскриптомных исследований (RNA-seq). Модуль RNA-seq каталогизирует полногеномные транскриптомные изменения, связанные со старением.

¹⁰⁹ Aging Atlas // The National Genomics Data Center (NGDC). URL: <https://bigd.big.ac.cn/aging/index/>.

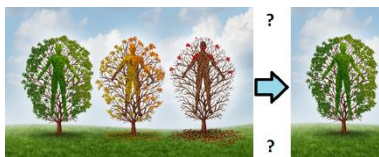
2. Данные транскриптомных исследований по технологии одиночных клеток (scRNA-seq). Модуль scRNA-seq систематически объединяет специфичные для тканей и типов клеток гетерогенные изменения экспрессии генов с возрастом, получаемые при описании транскриптома одной клетки целого ряда стареющих органов у людей из разных популяций.

3. Данные эпигеномики (ChIP-seq). Модуль ChIP-seq должен содержать большие данные секвенирования иммунопреципитации хроматина (ChIP-seq), отражающие как специфические локусы, связанные со старением, регулируются модификациями гистонов и факторами транскрипции.

4. Данные протеомика (белковое взаимодействие). Модуль белок-белкового взаимодействия предназначен для депонирования данных по взаимодействию интересующего белка с другими белками, связанными со старением.

5. Данные фармакогеномики (геропротекторные соединения). Этот модуль геропротекторных соединений должен фокусироваться на геропротекторах, предоставляя сводные данные о родственных соединениях, применяемых в модельных организмах, в соответствии с фенотипами старения, мишенями, путями и возрастными заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ



Старение населения не является ни неконтролируемым стихийным бедствием, ни проблемой, которая разрешится сама собой. В идеале необратимое старение должно происходить на фоне

продолжительной, здоровой и счастливой жизни, но реальность далека от идеала.

Старение представляет собой необратимо прогрессирующее снижение физиологических функций, которое в конечном итоге приводит к хроническим заболеваниям сердечно-сосудистой системы, нарушению опорно-двигательного аппарата, нейродегенеративным и онкологическим заболеваниям. Эти возрастные патологии ложатся тяжелым экономическим и психологическим бременем на пациентов, их семьи и общество в целом.

Давний вопрос, является ли старость болезнью, поднимался с древних времен, начиная с римского драматурга Теренция, который утверждал, что старость сама по себе является болезнью – «*senectus ipsa est morbus*», и Цицерона, который несколько десятилетий спустя утверждал, что мы должны бороться со старением как с болезнью – «*pugnandum, tamquam contra morbum sic contra senectutem*» (*De Senectute*).

Эти цитаты изящно резюмируют давнюю точку зрения на старение и старость, которой придерживаются достаточно многие ученые, полагающие, что старение и возраст-ассоциированные болезни имеют одни и те же основные молекулярные и клеточные механизмы. А появление возраст-ассоциированных болезней можно считать ускорением процесса старения.

Пожилые люди часто считаются слабыми, зависимыми и обузой для общества. Работники общественного здравоохранения и общество в целом должны бороться с этим и другими эйджистскими взглядами, которые могут привести к дискриминации, повлиять на то, как разрабатываются политические меры, и на возможности пожилых людей вести здоровый образ жизни в старости.

Глобализация, технологические разработки (например, в области транспорта и связи), урбанизация, миграция и изме-

нение гендерных норм прямо и косвенно влияют на жизнь пожилых людей. Ответные меры общественного здравоохранения должны учитывать эти текущие и прогнозируемые тенденции и соответствующим образом формировать политику.

Генеральная Ассамблея ООН объявила 2021–2030 годы Десятилетием здорового старения и поручила ВОЗ возглавить его реализацию. Десятилетие здорового старения – это глобальное сотрудничество, объединяющее правительства, гражданское общество, международные агентства, профессионалов, академические круги, средства массовой информации и частные инициативы в течение 10 лет для согласованных, стимулирующих и совместных действий, направленных на обеспечение более долгой и здоровой жизни.

Десятилетие основывается на Глобальной стратегии и Плане действий ВОЗ и Мадридском международном плане действий ООН по проблемам старения и поддерживает реализацию Повестки дня ООН на период до 2030 года в области устойчивого развития поставленных целей.

Десятилетие здорового старения (2021–2030 гг.) направлено на сокращение несправедливости в отношении здоровья пожилых людей и улучшение жизни их семей и сообществ, в котором они живут, посредством коллективных действий в четырех областях: изменение нашего мышления, чувств и действий по отношению к возрасту и старению; усилий сообщества для возможности реализовать пожилым людям потенциал в условиях достоинства и равенства и в здоровой окружающей среде; предоставление индивидуального и ориентированного на каждого комплексного ухода и услуг первичной медико-санитарной помощи с учетом потребностей пожилых людей; предоставление пожилым людям, которые в этом нуждаются, доступа к качественному долгосрочному уходу.

Нет типичного пожилого человека. Некоторые 80-летние имеют физические и умственные способности, подобные многим 30-летним, а другие испытывают значительное снижение способностей в гораздо более молодом возрасте. Всеобъемлющие ответные меры общественного здравоохранения должны учитывать этот широкий спектр опыта и потребностей пожилых людей.

Разнообразие, наблюдаемое в пожилом возрасте, неслучайно. Большая часть связана с физической и социальной сре-

дой и влиянием этой среды на возможности и поведение каждого из них в отношении своего здоровья.

Особенно резко дифференцирован процесс старения в северных широтах, в циркумполярном поясе, эти особенности требуют широкоформатного подхода, базирующегося на самых современных знаниях и идеях.

Именно такая платформа разворачивается в настоящее время в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре в виде создания биобанка, позволяющего проводить мультиомиксные исследования старения и формировать эффективные стратегии контроля возраст-ассоциированной патологии.

Большинство проведенных к настоящему времени исследований предоставляют убедительные доказательства того, что процесс старения податлив, и что возможно восстанавливать состарившиеся клетки, ткани и органы. Открывается захватывающая возможность прорыва для решения проблемы старения человека и контроля связанных с возрастом заболеваний. В ближайшие годы, несомненно, появятся данные, обеспечивающие лучшее понимание старения, появятся и технологии ее замедления и даже вполне вероятно возможности обращения вспять процессов старения. Таким образом, с полным правом можно констатировать, что в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что исследования процесса старения могут дать совершенно реальные прагматические результаты.

Критически оценивая наш вклад в панораму исследований в этой области, мы нацелены на расширение и углубление изучения процесса старения и поиска антивозрастных технологий для формирующегося биобанка Югры и формирования значимого информационного ресурса для исследователей в этой области, поиск партнерства и сотрудничества в решении этих глобальных задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аникина Н. Ю. Распределение уровня постоянного потенциала у иностранных студентов, начавших обучение в северных вузах (на примере г. Архангельска) // Вестн. Северного (Арктического) федерал. ун-та. Сер.: Мед.-биолог. науки. – 2016. – № 1. – С. 5–12.
2. Аристова В. В., Бычихин Н. П., Пащенко В. П. Особенности адаптации человека к условиям Европейского Севера // Системы адаптации человека и внешняя среда. – Л., 1975. – С. 29–30.
3. Бундзен П. В. Изменение функциональной организации нервных процессов в высших отделах головного мозга человека в период полярной ночи // Бюл. сов. антарктич. экспедиции. – 1969. – Т. 74. – С. 29–35.
4. Варламова Н. Г., Евдокимов В. Г. Изменение параметров электрокардиограммы у мужчин Европейского Севера как маркер влияния климата и возраста // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 6. – С. 109–114.
5. Влияние климатозологических условий Севера на процессы старения / И. С. Депутат [и др.] // Журн. мед.-биолог. исслед. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 5–17.
6. Воздействие внешних факторов на формирование адаптационных реакций организма человека / Н. А. Агаджанян и [и др.] // Нов. технологии. – 2010. – № 2. – С. 142–144.
7. Ворошилова И. И., Ефанов В. Н. Оценка воздействия природно-климатических факторов окружающей среды на здоровье населения Сахалинской области // Учен. записки Сахал. гос. ун-та. – 2012. – № 1. – С. 64–69.
8. Грибанов А. В. Динамика кровообращения у школьников в условиях Европейского Севера : автореф. дис. ... д-ра мед. наук ; Архангел. гос. мед. ин-т. – Архангельск, 1991. – 38 с.
9. Грибанов А. В., Данилова Р. И. Общая характеристика климато-географических условий Русского Севера и адаптивных реакций человека в холодной климатической зоне : обзор // Север. Дети. Школа : сб. науч. тр. – Архангельск : Изд-во Помор. междунар. пед. ун-та, 1994. – Вып. 1. – С. 4–27.

10. Грибанов А. В., Дёмин А. В. Особенности темпа старения у женщин 60–89 лет в различных климатогеографических условиях // Фундамент. исслед. – 2014. – № 7–4. – С. 680–684.
11. Гудков А. Б., Попова О. Н., Пашенко А. В. Физиологические реакции человека на локальное холодовое воздействие : моногр. – Архангельск : Изд-во СГМУ, 2012. – 143 с.
12. Деряпа, Н. Р., Рябинин И. Ф. Адаптация человека в полярных районах Земли. – Л. : Медицина, 1977. – 296 с.
13. Дизадаптивные процессы на Севере и социально обусловленный стресс / П. В. Хаснулин [и др.] // Медико-социальные проблемы коренных малочисленных народов Севера : материалы Междунар. конф., 29–30 сентября 2005 г. – Ханты-Мансийск, 2005. – С. 151–152.
14. Ермолин С. П. Характеристики гемодинамических показателей и физической работоспособности у военнослужащих в Арктике в контрастные сезоны года // Вестн. Северного (Арктического) федерал. ун-та. Сер.: Естеств.е науки. – 2014, № 4. – С. 75–80.
15. Ким Л. Б., Мельников В. Н., Путятина А. Н. Взаимосвязь показателей старения, центральной гемодинамики и жесткости артерий у мужчин на Европейском Севере России // Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34, № 1. – С. 39–47.
16. Корчина Т. Я. Донозологическая диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы у населения северного региона // Экология человека. – 2013. – № 5. – С. 8–13.
17. Корчина Т. Я. Корреляционные связи между заболеваемостью ишемической болезнью сердца и антиоксидантным статусом некоренного населения северного региона // Психолого-педагогические технологии в условиях инновационных процессов в медицине и образовании : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. (Кемер, Турция, 29 апреля – 7 мая 2013 г.). – Новосибирск : Архивариус, 2013. – С. 220–224.
18. Корчина, Т. Я. Климатогеографические особенности Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и их влияние на здоровье населения / Т. Я. Корчина [и др.] // Вестн. угроведения. – 2014. – № 3. – С. 166–174.
19. Лебедева-Несевря Н. А., Барг А. О., Чечкин В. М. Природно-климатические и антропогенные факторы риска для здоро-

вья в субъективных оценках жителей городов Крайнего Севера // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – № 7. – С. 8–13.

20. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт : под редакцией академика АМН СССР профессора В. П. Казначеева / В. П. Казначеев [и др.]. – Л. : Медицина, 1980. – 200 с.

21. Нехорошкова А. Н., Грибанов А. В. Распределение уровня постоянного потенциала головного мозга у младших школьников с высокой тревожностью // Вестн. Северного (Арктического) федерал. ун-та. Сер.: Мед.-биолог. науки. – 2015. – № 3. – С. 30–36.

22. Никитин Ю. П., Хаснулин В. И., Гудков А. Б. Современные проблемы Северной медицины и усилия ученых по их решению // Вестн. Северного (Арктического) федерал. ун-та. Сер.: Мед.-биолог. науки. – 2014. – № 3. – С. 63–72.

23. О причинах ускоренного развития сердечно-сосудистой патологии и преждевременного старения на Севере Сибири / В. И. Хаснулин [и др.] // Тез. докл. I Съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. – Новосибирск, 2005. – Т. 2. – С. 756–758.

24. Общая эколого-географическая характеристика Югры в аспекте физической активности человека и его здоровья на урбанизированном сибирском севере / С. И. Логинов [и др.] // Эколог. вестн. Югории. – 2007. – Т. 4, № 1. – С. 23–38.

25. Патология человека на Севере / А. П. Авцын [и др.]. – М., 1985. – 415 с.

26. Преждевременное старение человека на Севере / В. И. Хаснулин [и др.] // Материалы 13 Междунар. конгресса по приполярной медицине : тез. Новосибирск, 12–16 июня 2006 года. – Новосибирск : РИЦ, 2006. – С. 116–117.

27. Севостьянова Е. В. Особенности функциональной межполушарной асимметрии у жителей Севера с артериальной гипертонией различного возраста // Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга : материалы Всерос. конф. с междунар. участием, Москва, 2–3 декабря 2010 г. – Москва, 2010. – С. 241–245.

28. Солонин Ю. Г., Чермных Н. А. Физиологические показатели мужчин Севера при старении // Клинич. геронтология. – 1999. – № 4. – С. 59–63.

29. Ткачева О. Н. Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации // Вестн. Росздрава. – 2016. – № 4. – С. 31–35.

30. Ткачева О. Н., Остапенко В. С., Погосова Н. В. Медицинские аспекты старения населения г. Москвы : аналит. записка. – Москва, 2015 г. – 43 с. – URL: http://rgnkc.ru/images/metod_materials/starenie_Mos.pdf (дата обращения: 26.07.2022).

31. Ускоренные процессы старения у пришлого населения Севера / В. И. Хаснулин [и др.] // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири : материалы итоговой науч.-практ. конф. – Красноярск, 2005. – С. 15–16.

32. Фокин В. Ф., Пономарева Н. В. Энергетическая физиология мозга. – Москва, 2003. – 288 с.

33. Хаснулин В. И., Поваженко А. А., Четкина И. И. Концепция современной технологии медикоэкологического мониторинга // Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере : сб. материалов Междунар. науч. конф., 29–31 мая 2002 г. – Сургут : Изд-во СурГУ, 2002. – Ч. 1. – С. 48–52.

34. Хаснулин В. И., Хаснулин П. В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 3–11.

35. Хаснулин В. И., Хаснулина А. В. Психозомоциональный стресс и метеореакция как системные проявления дизадаптации человека в условиях изменения климата на Севере России // Экология человека. – 2012. – № 8. – С. 3–7.

36. Четкина И. И. Особенности процессов старения трудоспособного населения на Севере : дис. канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 113 с.

37. Чистякова Н. Е. Старение российского населения: современное состояние и перспективы // Экономика и управление. – 2016. – № 11 (133). – С. 56–61.

38. Чукаева И. И., Ларина В. Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники // Лечеб. дело. – 2017. – № 1. – С. 6–15.

39. A new paradigm for arctic health: challenges and responses to rapid climate, environmental, and social change / ed. by R. S. Virginia. –

Hanover, 2012. – 17 p. – URL: <http://iacp.dartmouth.edu/> (date of access: 15.10.2019).

40. Abad M. et al. Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features // *Nature*. – 2013. – Vol. 502. – P. 340–345.

41. Abass K., Emelyanova A., Rautio A. Temporal trends of contaminants in Arctic human populations // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2018. – Vol. 25, № 29. – P. 28834–28850.

42. Abdellatif M. et al. Spermidine overrides INSR (insulin receptor)-IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor)-mediated inhibition of autophagy in the aging heart // *Autophagy*. – 2022. – Vol. 18, № 10. – P. 2500–2502.

43. Abdelmohsen K. Senescence-associated ncRNAs: senescence-associated long noncoding RNAs // *Aging Cell*. – 2013. – Vol. 12, № 5. – P. 890–900.

44. Acosta-Rodríguez V. A. et al. Mice under caloric restriction self-impose a temporal restriction of food intake as revealed by an automated feeder system // *Cell Metabolism*. – 2017. – Vol. 26, № 1. – P. 267–277.

45. Agadzhanian N. A., Ermakova N. V. Ecological Portrait of Human in the North. – Moscow, 1997. – 206 p.

46. Ageing and Health // World Health Organization : website. – 2022. – 1 oct. – URL: <https://www.who.int/news-room/> (date of access: 20.10.2022).

47. Ageing, Wellbeing and Climate Change in the Arctic : An interdisciplinary analysis / ed. by P. Naskali. – Routledge, 2018. – 262 p.

48. Aging Atlas: a multi-omics database for aging biology : website / China National Center for Bioinformation. – URL: <https://bigd.big.ac.cn/aging/index> (date of access: 20.09.2022).

49. Alaska population projections 2015 to 2045. Alaska, S. O. Department of Health and Human Services, Juneau, AK, 2016.

50. Alaska's roadmap to successful Aging. 2016. – URL: http://dhss.alaska.gov/acoa/Documents/ACOA_ArFY2016.pdf.

51. AMAP Assessment 2009 : Human Health in the Arctic / Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP). – Oslo : AMAP, 2009. – 254 p.

52. AMAP Assessment 2009 : Radioactivity in the Arctic. – Oslo : Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), 2010. – 92 p.

53. Amin, I. Perceptions of successful aging among older adults in Bangladesh: An exploratory study // *Journal of Cross-Cultural Gerontology*. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 191–207.

54. Amorim J. A. et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2022. – Vol. 18, № 4. – P. 243–258.

55. Andrachuk M., Pearce T. Vulnerability and adaptation in two communities in the Inuvialuit settlement region // *Community Adaptation and Vulnerability in Arctic Regions* / ed. by G. K. Hovelsrud. – Dordrecht : Springer, 2010. – P. 63–81.

56. Arctic human development report : Regional processes and global linkages. – Copenhagen : Nordic Council of Ministers, 2014. – 501 p.

57. Arctic Pollution 2011 (Mercury). – Oslo : AMAP, 2011. – 38 p.

58. Arctic Social Indicators: A Follow-Up to the Arctic Human Development Report. – Copenhagen : Nordic Council of Ministers, 2010. – 160 p.

59. Arctic social indicators: ASI II: Implementation. – Copenhagen : Nordic Council of Ministers, 2015. – 329 p.

60. Ari C. et al. Exogenous Ketone Supplements Reduce Anxiety-Related Behavior in Sprague-Dawley and Wistar Albino Glaxo/Rijswijk Rats // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2016. – Vol. 9. – P. 137.

61. Armitage J. M., Quinn C. L., Wania F. Global climate change and contaminants – an overview of opportunities and priorities for modeling the potential implications for long-term human exposure to organic compounds in the Arctic // *Journal of Environmental Monitoring*. – 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 1532–1546.

62. Atella V. et al. Trends in age-related disease burden and healthcare utilization // *Aging Cell*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 1–8.

63. Atiyeh B., Oneisi A., Ghieh F. Platelet-Rich Plasma Facial Rejuvenation: Myth or Reality? // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2021. – Vol. 45, № 6. – P. 2928–2938.

64. Baar M. P. et al. Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging // *Cell*. – 2017. – Vol. 169. – P. 132–147.

65. Bahrami A. et al. Effects of Curcumin on Aging: Molecular Mechanisms and Experimental Evidence // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021, art. 8972074. – P. 1–13.

66. Baker D. J. et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan // *Nature*. – 2016. – Vol. 530, № 7589. – P. 184–189.

67. Baldi P., Brunak S. *Bioinformatics: The Machine Learning Approach*. – Cambridge : MIT Press, 2001. – 400 p.
68. Balliu B. et al. Genetic dysregulation of gene expression and splicing during a ten-year period of human aging // *bioRxiv : The Preprint for Biology*. – 2019. – art. 519520. – P. 1–40.
69. Baracho G. V., Nudelman V., Isaac L. Molecular characterization of homozygous hereditary factor I deficiency // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2003. – Vol. 131, № 2. – P. 280–286.
70. Baron M., Fletcher C., Riva M. Aging, Health and Place from the Perspective of Elders in an Inuit Community // *Journal of Cross-Cultural Gerontology*. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 133–153.
71. Basisty N. A. [et al.]. proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development // *PLOS Biology*. – 2020, Vol 18, № 1. – P. 1–26.
72. Bathgate R. A. et al. Elucidation of relaxin-3 binding interactions in the extracellular loops of RXFP3 // *Frontiers in Endocrinology*. – 2013. – Vol. 4, art. 13. – P. 1–10 (sep. pag.).
73. Beard J. R. et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10033. – P. 2145–2154.
74. Behrens Y. L. Comparison of different methods for telomere length measurement in whole blood and blood cell subsets: Recommendations for telomere length measurement in hematological diseases // *Genes, Chromosomes and Cancer*. – 2017. – Vol. 56, № 9. – P. 700–708.
75. Bell C. G. et al. DNA Methylation Aging Clocks: Challenges and Recommendations // *Genome Biology*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 1–24.
76. Belsky D. W. et al. Change in the rate of biological aging in response to caloric restriction: CALERIE biobank analysis // *Journals of Gerontology. Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 73, № 1. – P. 4–10.
77. Belsky D. W. et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm // *Elife*. – 2020. – Vol. 9. – P. 1–25.
78. Benameur T. et al. Curcumin as Prospective Anti-Aging Natural Compound: Focus on Brain // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, № 16. – P. 1–17.
79. Bergeron L. H. et al. Relaxin peptide hormones are protective during the early stages of ischemic stroke in male rats // *Endocrinology*. – 2015. – Vol. 156, № 2. – P. 638–646.

80. Berrang-Ford L. et al. Are we adapting to climate change? // *Global Environmental Change*. – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 25–33.
81. Biazzo M., Deidda G. Fecal Microbiota Transplantation as New Therapeutic Avenue for Human Diseases // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 14. – P. 1–33.
82. Bittel J. H. Heat Debt as an Index for Cold Adaptation in Men // *Journal of Applied Physiology*. – 1987. – Vol. 62, № 4. – P. 1627–1634.
83. Blackstock C. The breath of life versus the embodiment of life: indigenous knowledge and western research // *World Indigenous Nations Higher Education Consortium Journal*. – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 67–79.
84. Blackstock C. The emergence of the breath of life theory // *Journal of Social Work Values and Ethics*. – 2011. Vol. 8, № 1. – P. 1–17.
85. Blagosklonny M. V. Anti-aging: senolytics or gerostatics (unconventional view) // *Oncotarget*. – 2021. – Vol. 12, № 18. – P. 1821–1835.
86. Blagosklonny M. V. Cell senescence, rapamycin and hyperfunction theory of aging // *Cell Cycle*. – 2022. – Vol. 21, № 14. – P. 1456–1467.
87. Blagosklonny M. V. The hyperfunction theory of aging: three common misconceptions // *Oncoscience*. – 2021. – № 8. – P. 103–107.
88. Bloom D. E. et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. – Geneva : World Economic Forum, 2011. – 46 p.
89. Bocklandt S. et al. Epigenetic Predictor of Age // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. 1–6.
90. Bok E. et al. Dietary Restriction and Neuroinflammation: A Potential Mechanistic Link // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 1–20.
91. Bollati V. et al. Decline in genomic DNA methylation through aging in a cohort of elderly subjects // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2009. – Vol. 130, № 4. – P. 234–239.
92. Bolton K. et al. What We Know, Don't Know, and Need to Know about Climate Change in Nunavut, Nunavik, and Nunatsiavut : A Systematic Literature Review and Gap Analysis of the Canadian Arctic. Final report submitted to the Department of Indian and Northern Affairs CCAP. – Ottawa ON, Canada : Inuit Tapiriit Kanatami. – 128 p.
93. Bonanno G. A. Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? // *American Psychologist*. – 2004. – Vol. 59, № 1. – P. 20–28.

94. Bonkowski M. S., Sinclair D. A. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2016. – Vol. 17, № 11. – P. 679–690.
95. Booth L. N., Brunet A. The aging epigenome // *Molecular Cell*. – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 728–744.
96. Borghesan M. et al. A senescence-centric view of aging: implications for longevity and disease // *Trends in Cell Biology*. – 2020. – Vol. 30, № 10. – P. 777–791.
97. Borgoni S. et al. Targeting immune dysfunction in aging // *Ageing Research Reviews*. – 2021. – Vol. 70. – P. 1–16.
98. Bosch-Farré C. et al. Prevalence and related factors of Active and Healthy Ageing in Europe according to two models: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. 1–19.
99. Bowling A. Aspirations for older age in the 21st century: what is successful aging? // *International Journal of Aging and Human Development*. – 2007. – Vol. 64, № 4. – P. 263–297.
100. Bowling A. Lay perceptions of successful ageing: findings from a national survey of middle aged and older adults in Britain // *European Journal of Ageing*. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 123–136
101. Boyajian J. L. et al. Microbiome and Human Aging: Probiotic and Prebiotic Potentials in Longevity, Skin Health and Cellular Senescence // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 1–29.
102. Bradshaw W. J. et al. Extensive age-dependent loss of antibody diversity in naturally short-lived turquoise killifish // *Elife*. – 2022. – Vol. 11. – P. 1–25.
103. Brikisdóttir M. B. et al. Unlike dietary restriction, rapamycin fails to extend lifespan and reduce transcription stress in progeroid DNA repair-deficient mice // *Aging Cell*. – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 1–17.
104. Brock C. A. et al. Characteristics, sources, and transport of aerosols measured in spring 2008 during the Aerosol, Radiation, and Cloud Processes Affecting Arctic Climate (ARCPAC) Project 1 // *Atmospheric Chemistry and Physics*. – 2011. – Vol. 11. – P. 2423–2453.
105. Bronen R. Climate-induced community relocations: creating an adaptive governance framework based in human rights doctrine // *NYU Review of Law and Social Change*. – 2011. Vol. 35, № 2. – P. 357–407.
106. Brooks-Cleator L. A., Lewis J. P. Alaska native elders' perspectives on physical activity and successful aging // *Canadian Journal*

on Aging / La Revue canadienne du vieillissement. – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 294–304.

107. Brubaker M. et al. Climate change and health effects in north-west Alaska // Global Health Action. – 2011. – Vol. 4. – P. 1–5.

108. Brubaker M. et al. Climate Change in Kivalina, Alaska: Strategies for Community Health. – Anchorage : ANTHC, 2011. – 66 p.

109. Brubaker M. Y. et al. Climate change health assessment: a novel approach for Alaska Native communities // International Journal of Circumpolar Health. – 2011. – Vol. 70, № 3. – P. 266–273.

110. Buffenstein R. et al. The oxidative stress theory of aging: Embattled or invincible? Insights from non-traditional model organisms // Age. – 2008. – Vol. 30, № 2–3. – P. 99–109.

111. Burgess A., Burgess C. Aging-in-place: present realities and future directions // The Forum on public policy. – 2007. – Vol. 1. – P. 1–17.

112. Cai H. et al. Metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders // Current Alzheimer Research. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 5–17.

113. Callaghan T. V. [et al.]. A new climate era in the sub-Arctic: accelerating climate changes and multiple impacts // Geophysical Research Letters. – 2010. – Vol. 37, № 14. – P. 1–6.

114. Campbell M. et al. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis // Ageing Research Reviews. – 2017. – Vol. 40. – P. 31–44.

115. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer // Annual Review of Physiology. – 2013. – Vol. 75. – P. 685–705.

116. Campisi J. et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing // Nature. – 2019. – Vol. 571, № 7764. – P. 183–192.

117. Campisi J. Replicative senescence: an old lives' tale? // Cell. – 1996. – Vol. 84. – P. 497–500.

118. Campreció G. et al. Spermidine Supplementation Protects the Liver Endothelium from Liver Damage in Mice // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 11, art. 3700. – P. 1–17.

119. Canada's most vulnerable: improving health care for first nations, Inuit, and Métis seniors. – Toronto : Health Council of Canada, 2013. – 64 p.

120. Carstensen G. et al. Before evening falls: Perspectives of a good old age and healthy ageing among oldest-old Swedish men // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2019. – Vol. 82. – P. 35–44.
121. Carstensen L. L. et al. Emotional experience improves with age: evidence based on over 10 years of experience sampling // *Psychology and Aging*. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 21–33.
122. Castellano J. M. et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice // *Nature*. – 2017. – Vol. 544, № 7651. – P. 488–492.
123. Caton P. W. et al. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis through induction of SIRT1 and GCN5 // *Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 205, № 1. – P. 97–106.
124. Chadwick W. et al. GIT2 acts as a potential keystone protein in functional hypothalamic networks associated with age-related phenotypic changes in rats // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 1–19.
125. Chadwick W. et al. Minimal peroxide exposure of neuronal cells induces multifaceted adaptive responses // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. 1–26.
126. Chang A. Y. et al. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet Public Health*. – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. e159–e167.
127. Chang J. et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice // *Nature Medicine*. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 78–83.
128. Chang Y.-C. et al. Resveratrol protects muscle cells against palmitate-induced cellular senescence and insulin resistance through ameliorating autophagic flux // *Journal of Food and Drug Analysis*. – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 1066–1074.
129. Che T. et al. Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial // *Nutrition and Metabolism*. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 88.
130. Chen B. et al. Rapamycin Enhances the Anti-Cancer Effect of Dasatinib by Suppressing Src/PI3K/mTOR Pathway in NSCLC Cells // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1–20.
131. Chen B. H. et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death // *Aging*. – 2016. – Vol. 8, № 9. – P. 1844–1865.

132. Childs B. G. et al. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy // *Nature Medicine*. – 2015. – Vol. 21, № 12. – P. 1424–1435.
133. Childs B. G. et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2017. – Vol. 16, № 10. – P. 718–732.
134. Christensen B. C. Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CpG island context // *PLOS Genetics*. – 2009. – Vol. 5, № 8. – P. 1–13.
135. Cisek K. et al. The application of multi-omics and systems biology to identify therapeutic targets in chronic kidney disease // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2016. – Vol. 31, № 12. – P. 2003–2011.
136. Climate Change and POPs: Predicting the Impacts: Report of the United Nations Environment Programme (UNEP) and Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP) / Expert Group, Secretariat of the Stockholm Convention. – Geneva : UNEP/AMAP, 2011. – 62 p.
137. Cochran P. Indigenous frameworks for observing and responding to climate change in Alaska // *Climatic Change*. – 2013. – Vol. 120, № 3. – P. 557–567.
138. Community Adaptation and Vulnerability in Arctic Regions. – Dordrecht–New York : Springer, 2010. – 353 p.
139. Conboy I. M. et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment // *Nature*. – 2005. – Vol. 433, № 7027. – P. 760–764.
140. Conte M. et al. Mitochondria, immunosenescence and inflammation: A role for mitokines? // *Seminars in Immunopathology*. – 2020. – Vol. 42, № 5. – P. 607–617.
141. Conti B. et al. Transgenic mice with a reduced core body temperature have an increased life span // *Science*. – 2006. – Vol. 314, № 5800. – P. 825–828.
142. Coppé J.-P. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor // *PLOS Biology*. – 2008. – Vol. 6, № 12, art. e301. – P. 2853–2868.
143. Coppola L. et al. Biobanking in health care: evolution and future directions // *Journal of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 1–18.

144. Cosco T. D. et al. Lay perspectives of successful ageing: a systematic review and meta-ethnography // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 1–9.
145. Cotton S. R., Anderson W. A., McCullough B. M. Impact of internet use on loneliness and contact with others among older adults: cross-sectional analysis // *Journal of Medical Internet Research*. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. e39.
146. d'Aquila P. [et al.]. A genetic variant of ASCT2 hampers in vitro RNA splicing and correlates with human longevity // *Rejuvenation Research*. – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 193–199.
147. Dai X., Shen L. Advances and Trends in Omics Technology Development // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1–25.
148. Dang W. Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan // *Nature*. – 2009. – Vol. 459. – P. 802–807.
149. Dannevig H., Rauken T., Hovelsrud G. Implementing adaptation to climate change at the local level // *Local Environment*. – 2012. – Vol. 17, № 6-7. – P. 597–611.
150. De Jesus B. B., Blasco M. A. Potential of telomerase activation in extending health span and longevity // *Current Opinion in Cell Biology*. – 2012. – Vol. 24, № 6. – P. 739–743.
151. De Magalhães, J. P. Longevity pharmacology comes of age // *Drug Discovery Today*. – 2021. – Vol. 26, № 7. – P. 1559–1562.
152. Deepika P., Maurya K. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 8. – P. 1–14.
153. Del Valle L. G. Oxidative stress in aging: Theoretical outcomes and clinical evidences in humans // *Biomedicine and Aging Pathology*. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 1–7.
154. Demaria M. et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA // *Developmental Cell*. – 2014. – Vol. 31, № 6. – P. 722–733.
155. Demidenko Z. N. et al. Rapamycin decelerates cellular senescence // *Cell Cycle*. – 2009. – Vol. 8, № 12. – P. 1888–1895.
156. Depp C. A., Jeste D. V. Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2006. – Vol. 14, № 1. – P. 6–20.
157. Derksen C. et al. Variability and change in the Canadian cryosphere // *Climatic Change*. – 2012. – Vol. 115. – P. 59–88.

158. Deursen, van J. M. Senolytic therapies for healthy longevity // Science. – 2019. – Vol. 364, № 6441. – P. 636–637.
159. Dillaway H. E., Byrnes M. Reconsidering Successful Ageing: A Call for Renewed and Expanded Academic Critiques and Conceptualizations // Journal of Applied Gerontology. – 2009. – Vol. 28, № 6. – P. 702–722.
160. Dolgin, E. Send in the senolytics // Nature Biotechnology. – 2020. – Vol. 38, № 12. – P. 1371–1377.
161. Dookun E. Therapeutic Potential of Senolytics in Cardiovascular Disease // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2020. – Vol. 36. – P. 187–196.
162. Doonan R. et al. Against the oxidative damage theory of aging: Superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans* // Genes and development. – 2008. – Vol. 22, № 23. – P. 3236–3241.
163. Dor Y., Cedar H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10149392. – P. 777–786.
164. Dorling J. L. Effect of 2 years of calorie restriction on liver biomarkers: results from the CALERIE phase 2 randomized controlled trial // European Journal of Nutrition. – 2021. – Vol. 60. – P. 1633–1643.
165. Du Y. et al. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota // Gut Microbes. – 2021. – Vol. 13, № 1, art. 1994835. – P. 1–18.
166. Duan H. et al. Dietary strategies with anti-aging potential: dietary patterns and supplements // Food Research International. – 2022. – Vol. 158. P. 11501.
167. Duda-Chodak A. et al. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review // European Journal of Nutrition. – 2015. – Vol. 54. – P. 325–341.
168. Dudgeon P. et al. Decolonising psychology: validating social and emotional wellbeing // Australian Psychologist. – 2017. – Vol. 52. – P. 316–325.
169. Dugani S. B. et al. Risk Factors for Premature Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis of 77 Studies // Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality and Outcomes. – 2021. – Vol. 5, № 4. – P. 783–794.

170. Dumas S. N., Lamming D. W. Next Generation strategies for geroprotection via mTORC1 inhibition // *Journals of Gerontology: Series A.* – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 14–23.
171. Duregon E. et al. Intermittent fasting: from calories to time restriction *Geroscience* // *Geroscience.* – 2021. – Vol. 43, № 3. – P. 1083–1092.
172. Edfors F. et al. Gene-specific correlation of RNA and protein levels in human cells and tissues // *Molecular Systems Biology.* – 2016. – Vol. 12, № 10. – P. 1–10.
173. Edwards C. A. et al. Polyphenols and health: Interactions between fibre, plant polyphenols and the gut microbiota // *Nutrition Bulletin.* – 2017. – Vol. 42, № 4. – P. 356–360.
174. Edwards C., Copes N., Bradshaw P. C. D- β -hydroxybutyrate: an anti-aging ketone body // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 3477–3478.
175. Eisenberg T. et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine // *Nature Medicine.* – Vol. 22, № 12. – P. 1428–1438.
176. Eisenberg T. et al. Dietary spermidine for lowering high blood pressure // *Autophagy.* – 2017. – Vol. 13, № 4. – P. 767–769.
177. Emelyanova A. Cross-regional analysis of population aging in the Arctic // *Acta Universitatis Ouluensi : Series D.* – 2015. – № 1326. – 95 p.
178. Emelyanova A. S., Golubeva E. Yu., Danilova R. I. Ageing process as a part of human development in the High North // *BOLD.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P 22–29.
179. Emelyanova A., Rautio A. Aging population of the Barents Euro-Arctic Region // *European Geriatric Medicine.* – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 167–173.
180. Emelyanova A., Rautio A. Perspectives for population aging in the Russian North // *Journal of Population Ageing.* – 2013. – Vol. 6. – P. 161–187.
181. Emelyanova A., Rautio A. Population ageing dynamics in the North Atlantic region of the Arctic // *Vienna Yearbook of Population Research.* – 2016. – Vol. 14. – P. 67–88.
182. Epstein P. R., Ferber D. *Changing Planet, Changing Health: How the Climate Crisis Threatens Our Health and What We Can Do about It.* – Berkeley ; Los Angeles : University of California Press, 2011. – 368 p.

183. Ermine W., Sinclair R., Jeffery B. The ethics of research involving Indigenous peoples: report of the Indigenous peoples health research centre Government of Canada // Tri-Council Policy Statement: ethical conduct for research involving humans (ch. 9). 2010. Regina, Sk : Indigenous Peoples Health Research Centre; 2004.

184. Fadnes L. T. et al. Estimating impact of food choices on life expectancy: a modeling study // PLoS Medicine. – 2022. – Vol. 19, № 2. – P. 1–17.

185. Fagerness J. A. et al. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD // European Journal of Human Genetics. – 2009. – Vol. 17, № 1. – P. 100–104.

186. Fedintsev A., Moskalev A. Stochastic non-enzymatic modification of long-lived macromolecules – A missing hallmark of aging // Ageing Research Reviews. – 2020. – Vol. 62. – P. 1–18.

187. Fernandes M. et al. Systematic analysis of the gerontome reveals links between aging and age-related diseases // Human molecular genetics. – 2016. – Vol. 25, № 21. – P. 4804–4818.

188. Fernández Á. F. et al. Autophagy counteracts weight gain, lipotoxicity and pancreatic β -cell death upon hypercaloric pro-diabetic regimens // Cell death and disease. – 2017. – Vol. 8, № 8. – P. 1–11.

189. Ferrucci L. Measuring biological aging in humans: A quest // Aging Cell. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 1–21.

190. First nations people, Métis and Inuit in Canada: diverse and growing populations // Statistics Canada : website. – 2018. – URL: <https://www150.statean.gc.ca/> (date of access: 20.09.2021).

191. Fleischer J. G. et al. Predicting age from the transcriptome of human dermal fibroblasts // Genome biology. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 1–8.

192. Fontana L. L., Partridge V. D. Longo Extending healthy life span-from yeast to humans // Science. – 2010. – Vol. 328, № 5976. – P. 321–326.

193. Fontana L. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans // Proceedings of the national Academy of Sciences. – 2004. – Vol. 101, № 17. – P. 6659–6663.

194. Ford J. D., Furgal C. Foreword to the special issue: climate change impacts, adaptation and vulnerability in the Arctic // Polar Research. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 1–9.

195. Ford J. et al. Perceptions of climate change risks in primary resource use industries: survey of the Canadian mining sector // *Regional Environmental Change*. – 2010. – T. 10, № 1. – P. 65–81.
196. Ford J. et al. Reducing vulnerability to climate change in the Arctic: the case of Nunavut, Canada // *Arctic*. – 2007. – Vol. 60, № 2. – P. 150–166.
197. Foutz J. D. et al. Challenges and barriers to health care and overall health in older residents of Alaska: evidence from a national survey // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 1–6.
198. Franceschi C. et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. 576–590.
199. Frenk S., Houseley J. Gene expression hallmarks of cellular ageing // *Biogerontology*. – 2018. – Vol. 19. – P. 547–566.
200. Fuhrmann-Stroissnigg H. et al. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics // *Nature communications*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1–14.
201. Fuks F. et al. The Methyl-CpG-Binding Protein MeCP2 Links DNA Methylation to Histone Methylation // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278, № 6. – P. 4035–4040.
202. Fung T. T. et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 153, № 5. – P. 289–298.
203. Furgal C., Seguin F. Climate change, health, and vulnerability in Canadian northern aboriginal communities // *Environmental Health Perspectives*. – 2006. – Vol. 114, № 12. – P. 1964–1970.
204. Galkin F. et al. Human gut microbiome aging clock based on taxonomic profiling and deep learning // *Iscience*. – 2020. – Vol. 23, № 6. – P. 1–33.
205. Galloway-McLean K. Advance guard: climate change impacts, adaptation, mitigation and indigenous peoples, a compendium of case studies ; Institute for Advanced Studies (UNU-IAS). – Darwin : Traditional Knowledge Initiative, 2010. – 124 pp.
206. Galow A. M., Peleg S. How to Slow down the Ticking Clock: Age-Associated Epigenetic Alterations and Related Interventions to Extend Life Span // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 468.
207. Ganella D. E. et al. Relaxin-3/RXFP3 Signaling and Neuroendocrine Function—A Perspective on Extrinsic Hypothalamic Control // *Frontiers in endocrinology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 1–11.

208. Garagnani P. et al. Methylation of ELOVL2 Gene as a New Epigenetic Marker of Age // *Aging cell*. – 2012. – Vol. 11, №. 6. – P. 1132–1134.

209. Gasek N. S. et al. Strategies for Targeting Senescent Cells in Human Disease // *Nature aging*. – 2021. – Vol. 1, № 10. – P. 870–879.

210. Gastel van J. et al. The RXFP3 receptor is functionally associated with cellular responses to oxidative stress and DNA damage // *Aging*. – 2019. – Vol. 11, № 23. – P. 11268–11313.

211. Gastel van J. et al. The synergistic GIT2-RXFP3 system in the brain and its importance in age-related disorders // 6th Belgian Brain Congress: the gene-environment tango in the healthy and diseased brain : conference abstract. – Belgium : Frontiers Media SA, 2016. – P. 77–78.

212. GeoPolitics in the High North. 2015. – URI: <http://www.geopoliticsnorth.org/> (дата обращения: 20.09.2021).

213. Gerdes E. O. W. et al. Discovery, development, and future application of senolytics: Theories and predictions // *The FEBS journal*. – 2020. – Vol. 287, № 12. – P. 2418–2427.

214. Gerdes E. O. W. et al. Strategies for late phase preclinical and early clinical trials of senolytics // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2021. – Vol. 200. – P. 1–5.

215. Gerritsen J. Intestinal microbiota in human health and disease: The impact of probiotics // *Genes and Nutrition*. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 209–240.

216. Gill D. et al. Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming. // *Elife*. – 2022. – Vol. 1. – P. 1–23.

217. Gladyshev V. N. The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! // *Antioxidants and redox signaling*. – 2014. – Vol. 20, №. 4. – P. 727–731.

218. Gladyshev V. N. The origin of aging: imperfectness-driven non-random damage defines the aging process and control of lifespan // *Trends in genetics*. – 2013. – Vol. 29, №. 9. – P. 506–512.

219. Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study / GBD 2019 Ageing Collaborators // *British Medical Journal*. – 2022. – Vol. 376. – P. 1–15.

220. Goins R. T. Perceived barriers to health care access among rural older adults: a qualitative study // *Journal of Rural Health*. – 2005. – Vol. 21, № 3. – P. 206–213.

221. Golubev A. et al. Non-enzymatic molecular damage as a prototypic driver of aging // *Journal of Biological Chemistry*. – 2017. – Vol. 292, № 15. – P. 6029–6038.

222. Golubeva E., Emelyanova A. Aging in sparsely-populated areas of the Barents Euro-Arctic Region: social-demographic context // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 684–690.

223. Gonzales E. et al. Increasing opportunities for the productive engagement of older adults: a response to population aging // *Gerontologist*. – 2015. – Vol. 55, № 2. – P. 252–261.

224. Gonzalez-Armenta J. L. et al. Heterochronic Parabiosis: Old Blood Induces Changes in Mitochondrial Structure and Function of Young Mice // *The Journals of Gerontology: Ser. A*. – 2021. – Vol. 76, № 3. – P. 434–439.

225. Gonzalez-Navarro H. et al. Increased dosage of Ink4/Arf protects against glucose intolerance and insulin resistance associated with aging // *Aging cell*. – 2013. – T. 12, № 1. – P. 102–111.

226. Gorbunova V. et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases // *Nature*. – 2021. – Vol. 596, № 7870. – P. 43–53.

227. Gräff J., Tsai L.-H. Histone Acetylation: Molecular Mnemonics on the Chromatin // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 97–111.

228. Grajeda-Iglesias C. et al. Oral administration of Akkermansia muciniphila elevates systemic antiaging and anticancer metabolites // *Aging*. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 6375–6405.

229. Greco S. et al. Noncoding RNA in age-related cardiovascular diseases // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2015. – Vol. 83. – P. 142–155.

230. Green C. L. et al. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 56–73.

231. Greer E. L. et al. DNA methylation on N6-adenine in *C. elegans* // *Cell*. – 2015. – Vol. 161, № 4. – P. 868–878.

232. Gross A. L. Derivation of a measure of physiological multisystem dysregulation: Results from WHAS and health ABC // *Mechanisms of ageing and development*. – 2020. – Vol. 188. P. 111258.

233. Grumach A. S. et al. Recurrent infections in partial complement factor I deficiency: evaluation of three generations of a Brazilian

family // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2006. – Vol. 143, № 2. – P. 297–304.

234. Guarente L., Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms // *Nature*. – 2000. – Vol. 408. – P. 255–262.

235. Guderyon M. J. et al. Mobilization-based transplantation of young-donor hematopoietic stem cells extends lifespan in mice // *Aging Cell*. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 1–12.

236. Gupta S. C., Tripathi Y. N. Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets // *International journal of cancer*. – 2017. – Vol. 140, № 9. – P. 1955–1967.

237. Hannum G. et al. Genome-Wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates // *Molecular cell*. – 2013. – Vol. 49, № 2. – P. 359–367.

238. Hansen M. et al. New genes tied to endocrine, metabolic, and dietary regulation of lifespan from a *Caenorhabditis elegans* genomic RNAi screen // *PLoS Genet*. – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 119–128.

239. Harris D. T. Biobanking and omics // *Frontiers in Biology*. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. 287–292.

240. Harvey D. C. et al. The effect of medium chain triglycerides on time to nutritional ketosis and symptoms of keto-induction in healthy adults: a randomised controlled clinical trial // *Journal Nutrition and Metabolism*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 2630565.

241. Hasnulin V. I. et al. Some ethnic features of northern aborigines' psychophysiology as a base for survival in extreme natural conditions: a review // *Open Journal of Medical Psychology*. – 2014. – Vol. 3, № 4. – P. 292–300.

242. Hasnulin V. I., Hasnulina A. V., Sevostyanova E. V. Northern cardiometeopathies. – Novosibirsk : South-West, 2004. – 220 p.

243. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both // *PLoS genetics*. – 2007. – Vol. 3, № 12, art. e220. – P. 2351–2354.

244. Hayflick L. The establishment of a line (WISH) of human amnion cells in continuous cultivation // *Experimental cell research*. – 1961. – Vol. 23, № 1. – P. 14–20.

245. He L. et al. Corrigendum: Pleiotropic Meta-Analyses of Longitudinal Studies Discover Novel Genetic Variants Associated with Age-Related Diseases // *Frontiers in Genetics*. – 2018. – Vol. 8. – P. 1.

246. He Y. et al. Using proteolysis-targeting chimera technology to reduce navitoclax platelet toxicity and improve its senolytic activity // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1–14.

247. Hebert J. M., Vijg J. Cell replacement to reverse brain aging: Challenges, pitfalls, and opportunities // *Trends in Neurosciences*. – 2018. – Vol. 41, № 5. – P. 267–279.
248. Hernandez A. R. [et al.]. A ketogenic diet improves cognition and has biochemical effects in prefrontal cortex that are dissociable from Hippocampus // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2018. – Vol. 10. – P. 1–19.
249. Hickson L. T. J. et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease // *EBioMedicine*. – 2019. – Vol. 47. – P. 446–456.
250. Hofer S. J. et al. Caloric Restriction Mimetics in Nutrition and Clinical Trials // *Frontiers in Nutrition*. – 2021. – Vol. 8, art. 717343. – P. 1–20.
251. Hofer S. J. et al. The ups and downs of caloric restriction and fasting: from molecular effects to clinical application // *EMBO Molecular Medicine*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 1–20.
252. Hofer S. J., Davinelli S. Editorial: Dietary Strategies for Healthy Aging-Caloric Restriction and Beyond // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1–3.
253. Holt-Lunstad J. et al. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review // *PLoS Medicine*. 2010. – Vol. 7, № 7. – P. 1–20.
254. Horgan, R. P., Kenny L. C. “Omic” technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics // *The Obstetrician and Gynaecologist*. – 2011. – Vol. 13, № 3. – P. 189–195.
255. Horvath S. [et al.]. Accelerated epigenetic aging in Down syndrome // *Aging Cell*. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 491–495.
256. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // *Genome Biology*. – 2013. – Vol. 14, № 10. – P. 1–19.
257. Horvath S. et al. DNA Methylation Clocks Tick in Naked Mole Rats but Queens Age More Slowly than Nonbreeders // *Nature Aging*. – 2022. – Vol. 2, № 2. – P. 46–59.
258. Horvath S. et al. Epigenetic clock for skin and blood cells applied to Hutchinson Gilford Progeria Syndrome and ex vivo studies // *Aging*. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 1758–1775.
259. Horvath S. et al. Aging effects on DNA methylation modules in human brain and blood tissue // *Genome Biology*. – 2012. – Vol. 13, № 10. – P. 1–18.

260. Horvath S., Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing // *Nature Reviews Genetics*. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 371–384.
261. Hou C. Y. et al. The Effects of Resveratrol in the Treatment of Metabolic Syndrome // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 1–15.
262. Houtkooper R. H. et al. Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism // *Nature*. – 2013. – Vol. 497, № 7450. – P. 451–457.
263. Hovelsrud G. K. et al. Arctic societies, cultures, and peoples in a Changing Cryosphere // *AMBIO*. – 2011. – Vol. 40. – P. 100–110.
264. Hu J. et al. Exogenous spermine attenuates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress and the canonical Wnt signaling pathway // *Cell Biology International*. – 2020. – Vol. 44, № 8. – P. 1660–1670.
265. Huan T. et al. Age-associated microRNA expression in human peripheral blood is associated with all-cause mortality and age-related traits // *Aging Cell*. – 2018. – Vol. 17. – P. 1–10.
266. Hudson R. B. Lack of social connectedness and its consequences // *Public Policy and Aging Report*. – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 121–123.
267. Hueffler K. et al. Zoonotic infections in Alaska: disease prevalence, potential impact of climate change and recommended actions for earlier disease detection, research, prevention and control // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2013. – Vol. 72. – P. 1–11.
268. Hughes-Hanks J. M. et al. Prevalence of *Cryptosporidium* spp. and *Giardia* spp. in five marine mammal species // *Journal of Parasitology*. – 2005. – Vol. 91, № 5. – P. 1225–1228.
269. *Human Aging: From Cellular Mechanisms to Therapeutic Strategies*. – Academic Press, 2021. – 382 p.
270. Hung L.-W. et al. Cross-cultural comparison between academic and lay views of healthy ageing: a literature review // *Ageing and Society*. – 2010. – Vol. 30. – P. 1373–1391.
271. Inouye S. K. et al. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2007. – Vol. 55. – P. 780–791.
272. Inzucchi S. E. et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review // *JAMA*. – 2014. – Vol. 312. – P. 2668–2675.

273. Irving J. et al. Aging with purpose: systematic search and review of literature pertaining to older adults and purpose // *International Journal of Aging and Human Development*. – 2017. – Vol. 85, № 4. – P. 403–437.
274. Isaac-Lam M. F., DeMichael K. M. Calorie restriction and breast cancer treatment: a mini-review // *Journal of Molecular Medicine*. – 2022. – Vol. 100. – P. 1095–1109.
275. Jacklin K., Walker J. Cultural Understandings of Dementia in Indigenous Peoples: a Qualitative Evidence Synthesis // *Canadian Journal on Aging / La Revue canadienne du vieillissement*. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 220–234.
276. Jackson P. K. et al. Indigenous Health Australia, Canada, Aotearoa New Zealand, and the United States – Laying Claim to a Future That Embraces Health for Us All ; World Health Organisation. – Geneva : World Health Organisation, 2010. – 106 p.
277. Jenuwein T., Allis C. D. Translating the Histone Code // *Science*. – 2001. – Vol. 293, № 5532. – P. 1074–1080.
278. Jernigan V. B. et al. Changing patterns in health behaviors and risk factors related to cardiovascular disease among American Indians and Alaska Natives // *American Journal of Public Health*. – 2010. – Vol. 100, № 4. – P. 677–683.
279. Jesus de B. B. et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer // *EMBO Molecular Medicine*. – 2012. – Vol. 4, № 8. – P. 691–704.
280. Jove M. Human aging is a metabolome-related matter of gender // *The Journals of Gerontology: Series A*. – 2016. – Vol. 71, № 5. – P. 578–585.
281. Juvani S. et al. The Northern Physical Environment and the Well-Being of the Elderly Aged over 65 Years // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2005. – Vol. 64, № 3. – P. 246–256.
282. Kachan D. et al. Geographical variation in health-related quality of life among older US adults, 1997–2010 // *Preventing Chronic Disease*. – 2014. – Vol. 11, art. E110. – P. 1–7.
283. Kadir A. A. et al. Cardiac ketone body metabolism // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. – 2020. – Vol. 1866, № 6, art. 165739. – P. 1–14.
284. Kahana E. et al. Proactive approaches to successful aging: one clear path through the forest // *Gerontology*. – 2014. – Vol. 60, № 5. – P. 466–474.

285. Kalpana R. [et al.]. A Review of Recent Advancement in Integrating Omics Data with Literature Mining towards Biomedical Discoveries // *International Journal of Genomics*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–10.
286. Karlsen I. L. et al. Exploring the Use of Selection, Optimization, and Compensation Strategies Beyond the Individual Level in a Workplace Context – A Qualitative Case Study // *Frontiers in Psychology*. – 2022. – Vol. 13, art. 832241. – P. 1–10.
287. Katz S., Calasanti T. Critical perspectives on successful aging: does it “appeal more than it illuminates”? // *The Gerontologist*. – 2015. – Vol. 55, № 1. – P. 26–33.
288. Ke S. et al. Rejuvenating the human gut microbiome // *Trends in Molecular Medicine*. – 2022. – Vol. 28, № 8. – P. 619–630.
289. Keil G. et al. Being cool: how body temperature influences ageing and longevity // *Biogerontology*. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 383–397.
290. Kennedy B. K. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease // *Cell*. – 2014. – Vol. 159, № 4. – P. 709–713.
291. Kennedy B. K., Pennypacker J. K. Drugs that modulate aging: the promising yet difficult path ahead // *Translational Research*. – 2014. – Vol. 163, № 5. – P. 456–465.
292. Kenyon C. [et al.]. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type // *Nature*. – 1993. – Vol. 366. – P. 461–464.
293. Kiechl S. et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2018. – Vol. 108, № 2. – P. 371–380.
294. Kim D. H. et al. Anti-Aging Effects of Calorie Restriction (CR) and CR Mimetics based on the Senoinflammation Concept // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 1–25.
295. Kirkland J. L. et al. The clinical potential of senolytic drugs // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2017. – Vol. 65, № 10. – P. 2297–2301.
296. Kirkland J. L., Tchkonian T. Cellular senescence: a translational perspective // *EBioMedicine*. – 2017. – Vol. 21. – P. 21–28.
297. Kirkland J. L., Tchkonian T. Clinical strategies and animal models for developing senolytic agents // *Exp Gerontol*. – 2015. – Vol. 68. – P. 19–25.
298. Kirkland J. L., Tchkonian T. Senolytic drugs: from discovery to translation // *Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 288, № 5. – P. 518–536.

299. Klucken J. [et al.]. ABCG1 (ABC8), the human homolog of the *Drosophila* white gene, is a regulator of macrophage cholesterol and phospholipid transport // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 97, № 2. – P. 817–822.
300. Kochan T. I. et al. Integrated evaluation of the influence of a northern environment on human metabolism and physiological and psychoemotional states // *Human Physiology*. – 2008. – Vol. 34. – № 3. – P. 356–362.
301. Kochetkova E. Y. et al. Targeted elimination of senescent Ras-transformed cells by suppression of MEK/ERK pathway // *Aging*. – 2017. – Vol. 9. – № 11. – P. 2352–2375.
302. Kokelj S. V. et al. The impacts of thawing permafrost on the chemistry of lakes across the subarctic boreal-tundra transition, Mackenzie Delta region, Canada // *The Permafrost and Periglacial Processes*. – 2009. – Vol. 20, № 2. – P. 185–199.
303. Kour S., Rath C. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases // *Ageing Research Reviews*. – 2016. – Vol. 26. – P. 1–21.
304. Kovach M. Indigenous methodologies: characteristics, conversations and contexts. – Toronto : University of Toronto Press, 2009. – 201 p.
305. Kraus W. E. [et al.]. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial // *Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2019. – Vol. 7, № 9. – P. 673–683.
306. Kudlova N. et al. Cellular Senescence: Molecular Targets, Biomarkers, and Senolytic Drugs // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 8. – P. 1–26.
307. Kulkarni A. S. et al. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging // *Cell Metabolism*. – 2020. – Vol. 32, № 1. – P. 15–30.
308. Kulkarni A. S. et al. Metformin regulates metabolic and non-metabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults // *Aging Cell*. – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 1–5.
309. Lagoumtzi S. M., Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 171. – P. 169–190.
310. Lapasset L. et al. Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state // *Genes and Development*. – 2011. – Vol. 25. – P. 2248–2253.

311. Larsen J. N. et al. Polar regions // *Climate Change 2014: Impacts, Adaptation and Vulnerability: Part B: Regional Aspects: Working Group II Contribution to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. – Cambridge : Cambridge University Press, 2015. – P. 1567–1612.

312. Lee G. J. et al. Minocycline treatment increases resistance to oxidative stress and extends lifespan in *Drosophila* via FOXO // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 50. – P. 87878–87890.

313. Lee L. O. et al. Optimism, Daily Stressors, and Emotional Well-Being Over Two Decades in a Cohort of Aging Men // *The Journals of Gerontology: Series B*. – 2022. – Vol. 77, № 8. – P. 1373–1383.

314. Lee M. B. et al. Antiaging diets: Separating fact from fiction // *Science*. – 2021. – Vol. 374 № 6570.

315. Leiser S. F. et al. Life-span extension from hypoxia in *Caenorhabditis elegans* requires both HIF-1 and DAF-16 and is antagonized by SKN-1 // *The Journals of Gerontology: Series A*. – 2013. – Vol. 68, № 10. – P. 1135–1144.

316. Levine M. E. et al. An Epigenetic Biomarker of Aging for Lifespan and Healthspan // *Aging (Albany NY)*. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 573–591.

317. Levine M. E. et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population // *Cell metabolism*. – 2014. – Vol. 19, № 3. – P. 407–417.

318. Lewis J. P., Allen J. Alaska native elders in recovery: linkages between indigenous cultural generativity and sobriety to promote successful aging // *Journal of Cross-Cultural Gerontology*. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 209–222.

319. Lewis J. P., Boyd K. Determined by the community: CBPR in Alaska Native communities building local control and self-determination // *Journal of Indigenous Research*. – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 1–24.

320. Lewis J. The role of the social engagement in the definition of successful ageing among Alaska native elders in Bristol Bay, Alaska // *Psychology & Developing Societies*. – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 263–290.

321. Leysen H. et al. The Relaxin-3 Receptor, RXFP3, Is a Modulator of Aging-Related Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 8. – P. 1–22.

322. Li B. et al. The effect of lactoferrin in aging: role and potential // *Food and Function*. – 2022. – Vol. 13, № 2. – P. 501–513.

323. Li H. et al. DNA double-strand breaks: A potential causative factor for mammalian aging? // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2008. – Vol. 129, № 7–8. – P. 416–424.
324. Li H. et al. Overlooked organic vapor emissions from thawing Arctic permafrost // *Environmental Research Letters*. – 2020. – Vol. 15, № 10. – P. 1–11.
325. Li S.-N. et al. Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits // *Heart and Vessels*. – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 446–453.
326. Li Y.-R. et al. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity // *BioFactors*. – 2018. – Vol. 44, № 1. – P. 69–82.
327. Li Z. et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies // *Biogerontology*. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 165–187.
328. Li Z. et al. Metabolism and Chronic Inflammation: The Links Between Chronic Heart Failure and Comorbidities // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 1–18.
329. Liao C.-Y. et al. The autophagy inducer spermidine protects against metabolic dysfunction during overnutrition // *The Journal of Gerontology: Biological Sciences*. – 2021. – Vol. 76. – P. 1714–1725.
330. Liguori I. et al. Oxidative stress, aging, and diseases // *Clinical Interventions in Aging*. – 2018. – Vol. 13. – P. 757–772.
331. Lim H. et al. Effects of flavonoids on senescence-associated secretory phenotype formation from bleomycin-induced senescence in BJ fibroblasts // *Biochemical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 96, № 4. – P. 337–348.
332. Lin Q. et al. DNA Methylation Levels at Individual Age-Associated CpG Sites Can Be Indicative for Life Expectancy // *Aging (Albany NY)*. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 394–401.
333. Lindgren E., Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change // *The Lancet*. – 2001. – Vol. 358, № 9275. – P. 16–18.
334. Liu J.-K. Antiaging agents: safe interventions to slow aging and healthy life span extension // *Natural Products and Bioprospecting*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1–36.
335. Liu S. R et al. esveratrol reduces senescence-associated secretory phenotype by SIRT1/NF-kappaB pathway in gut of the annual fish *Nothobranchius guentheri* // *Fish & Shellfish Immunology*. – 2018. – Vol. 80. – P. 473–479.

336. Liu Z. et al. Comparative analysis of epigenetic aging clocks from CpG characteristics to functional associations // *BioRxiv: the pre-print server for biology*. – 2019. – P. 1–29.
337. LoGiudice D. The health of older Aboriginal and Torres Strait Islander peoples // *Australasian Journal on Ageing*. – 2016. – Vol. 35, № 2. – P. 82–85.
338. Longo V. D. Programmed Longevity, Youthspan, and Juventology // *Aging Cell*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 1–4.
339. Longo V. D., Anderson R. M Nutrition, longevity and disease: From molecular mechanisms to interventions // *Cell*. – 2022. – Vol. 185, № 9. – P. 1455–1470.
340. Longo V. The Longevity Diet: discover the new science to slow ageing, fight disease and manage your weight. – New York : Avery, 2018. – 320 p.
341. López-Espinoza M. Á. et al. Effect of a Ketogenic diet on the nutritional parameters of obese patients: a systematic review and meta-analysis // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 1–21.
342. Lopez-Otin C. et al. The hallmarks of aging // *Cell*. – 2013. – Vol. 153, № 6. – P. 1194–1217.
343. Lorusso J. S. et al. Emerging Omics Approaches in Aging Research // *Antioxid & Redox Signal*. – 2018. – Vol. 29, № 10. – P. 985–1002.
344. Lowe D. et al. Epigenetic clock analyses of cellular senescence and ageing // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 8. – P. 8524–8531.
345. Lowe R. et al. Ageing-Associated DNA Methylation Dynamics Are a Molecular Readout of Lifespan Variation among Mammalian Species // *Genome biology*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 1–8.
346. Lu A. T. et al. DNA Methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan // *Aging (Albany NY)*. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 303–327.
347. Lu A. T. et al. GWAS of epigenetic aging rates in blood reveals a critical role for TERT // *Nature communications*. – 2018. – Vol. 9, art. 387. – P. 1–13.
348. Lu D. et al. Nuclear GIT2 is an ATM substrate and promotes DNA repair // *Molecular and cellular biology*. – 2015. – Vol. 35, № 7. – P. 1081–1096.
349. Lu Y. et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision // *Nature*. – 2020. – Vol. 588, № 7836. – P. 124–129.

350. Lubl6y . Medical crowdfunding in a healthcare system with universal coverage: an exploratory study // BMC Public Health. – 2020. – Vol. 20. – P. 1–20.
351. Luca S. V. et al. Bioactivity of dietary polyphenols: the role of metabolites // Critical reviews in food science and nutrition. – 2020. – Vol. 60,  4. – P. 626–659.
352. Luger K. et al. Crystal Structure of the Nucleosome Core Particle at 2.8  Resolution // Nature. –1997. – Vol. 389,  6648. – P. 251–260.
353. Luo J. et al. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next? // Ageing research reviews. – 2020. – Vol. 57. – P. 1–15.
354. Luo L. et al. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats // Experimental gerontology. – 2013. – Vol. 48,  4. – P. 427–436.
355. Lynn K. et al. The impacts of climate change on tribal traditional foods // Climatic Change. – 2013. – Vol. 120. – P. 545–556.
356. Ma D. et al. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8,  1. P. 1–10.
357. Ma J. et al. Revolatilization of persistent organic pollutants in the Arctic induced by climate change // Nature Climate Change. – 2011. – Vol. 1,  5. – P. 255–260.
358. Ma S. Heterochronic parabiosis induces stem cell revitalization and systemic rejuvenation across aged tissues // Cell Stem Cell. – 2022. – Vol. 29,  6. – P. 990–1005.
359. Madeo F. et al. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: targets, mechanisms, and therapeutic potential // Cell metabolism. – 2019. – Vol. 29,  3. – P. 592–610.
360. Madeo F. et al. Spermidine in health and disease // Science. – 2018. – Vol. 359,  6374.
361. Maegawa S. et al. Widespread and tissue specific age-related DNA methylation changes in mice // Genome research. – 2010. – Vol. 20,  3. – P. 332–340.
362. Magalhães, de J. P. et al. Genome-environment interactions that modulate aging: powerful targets for drug discovery // Pharmacological Reviews. – 2012. – Vol. 64,  1. – P. 88–101.
363. Mahmoudi S. et al. Turning back time with emerging rejuvenation strategies // Nature Cell Biology. – 2019. – Vol. 21,  1. – P. 32–43.

364. Maierhofer A. [et al.]. Accelerated epigenetic aging in Werner syndrome // *Aging*. – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 1143–1152.
365. Maldonado J. K. et al. The impact of climate change on tribal communities in the US: displacement, relocation, and human rights // *Climate Change*. – 2013. – Vol. 120. – P. 601–614.
366. *Managing the Risks of Extreme Events and Disasters to Advance Climate Change Adaptation*. – Cambridge : Cambridge University Press, 2012. – 582 p.
367. Manasatchakun P. et al. Healthy ageing in Isan-Thai culture– A phenomenographic study based on older persons’ lived experiences // *International Journal of Qualitative studies on Health and Well-being*. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 1–9.
368. Manchishi S. M. et al. Effect of caloric restriction on depression // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 22, № 5. – P. 2528–2535.
369. Martel J. et al. Recent advances in the field of caloric restriction mimetics and anti-aging molecules // *Ageing Research Reviews*. – 2021. – Vol. 66.
370. Martens C. R. et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults // *Geroscience*. – 2020. – Vol. 42, № 2. – P. 667–686.
371. Martin B. et al. GIT2 acts as a systems-level coordinator of neurometabolic activity and pathophysiological aging // *Frontiers in endocrinology*. – 2016. – Vol. 6. – P. 1–28.
372. Martin P. et al. Defining successful aging: a tangible or elusive concept? // *The Gerontologist*. – 2015. – Vol. 55, № 1. – P. 14–25.
373. Martinson M., Berridge C. Successful aging and its discontents: a systematic review of the social gerontology literature // *The Gerontologist*. – 2015. – Vol. 55, № 1. – P. 58–69.
374. Mason J. B. et al. Transplantation of young ovaries to old mice increased life span in transplant recipients // *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. – 2009. – Vol. 64, № 12. – P. 1207–1211.
375. Massudi H. et al. Age-associated changes in oxidative stress and NAD⁺ metabolism in human tissue // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. 1–9.
376. Mathiesen S. D. et al. Strategies to enhance the resilience of Sámi reindeer husbandry to rapid changes in the Arctic // *Arctic Resilience*. – Stockholm : Danagård LITHO, 2013. – P. 109–112.

377. Matsumoto M. et al. The novel G-protein coupled receptor SALPR shares sequence similarity with somatostatin and angiotensin receptors // *Gene*. – 2000. – Vol. 248, № 1–2. – P. 183–189.
378. Matzke L. A., Watson H. Biobanking for Cancer Biomarker Research: Issues and Solutions // *Biomarker Insights*. – 2020. – Vol. 15.
379. Maximova A. et al. Senolytics: a novel strategy for neuroprotection in ALS? // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 21. – P. 1–15.
380. McCormick M. A. [et al.]. A comprehensive analysis of replicative lifespan in 4,698 single-gene deletion strains uncovers conserved mechanisms of aging // *Cell Metabolism*. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 895–906.
381. McHugh D., Gil J. Senescence and aging: causes, consequences, and therapeutic avenues // *Journal of Cell Biology*. – 2018. – Vol. 217, № 1. – P. 65–77.
382. McLaughlin J. B. Outbreak of *Vibrio parahaemolyticus* gastroenteritis associated with Alaskan oysters // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 353, № 14. – P. 1463–1470.
383. Medawar P. B. An Unsolved Problem of Biology. – London : H. K. Lewis and Company, 1952. – 24 p.
384. Mendelsohn A. R., Larrick J. W. The NAD⁺/PARP1/SIRT1 axis in aging // *Rejuvenation Research*. – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 244–247.
385. Mendrick D. L. et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic // *Toxicological Sciences*. – 2018. – Vol. 162, № 1. – P. 36–42.
386. Miklja Z. et al. Everolimus improves the efficacy of dasatinib in PDGFR α -driven glioma // *Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 130, № 10. – P. 5313–5325.
387. Montaner J. et al. Multilevel omics for the discovery of biomarkers and therapeutic targets for stroke // *Nature Reviews Neurology*. – 2020. – Vol. 16, № 5. – P. 247–264.
388. Morgunova G. V. et al. Effect of caloric restriction on aging: fixing the problems of nutrient sensing in postmitotic cells? // *Biochemistry (Mosc)*. – 2021. – Vol. 86, № 10. – P. 1352–1367.
389. Moschos V. et al. Elucidating the present-day chemical composition, seasonality and source regions of climate-relevant aerosols across the Arctic land surface // *Environmental Research Letters*. – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. 1–14.

390. Moschos V. et al. Equal abundance of summertime natural and wintertime anthropogenic Arctic organic aerosols // *Nat Geosci.* – 2022. – Vol. 15, № 3. – P. 196–202.
391. Moskalev A. A. et al. Genetics and epigenetics of aging and longevity // *Cell Cycle.* – 2014. – Vol. 13, № 7. – P. 1063–1077.
392. Moskalev A. et al. Developing criteria for evaluation of gero-protectors as a key stage toward translation to the clinic // *Aging Cell.* – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 407–415.
393. Moskalev A. et al. Targeting aging mechanisms: pharmacological perspectives // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* – 2022. – Vol. 33, № 4. – P. 266–280.
394. Most J., Tosti V., Redman L. M. Fontana Calorie restriction in humans: an update // *Ageing Research Reviews.* – 2017. – Vol. 39. – P. 36–45.
395. Mungall E. L et al. Microlayer source of oxygenated volatile organic compounds in the summertime marine Arctic boundary layer // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2017. – Vol. 114, № 24. – P. 6203–6208.
396. Nadeeshani H. et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) as an anti-aging health product – Promises and safety concerns // *Journal of Advanced Research.* – 2021. – Vol. 37. – P. 267–278.
397. Nayha S. Environmental temperature and mortality // *International Journal of Circumpolar Health.* – 2005. – Vol. 64, № 5. – P. 451–458.
398. Neves J. et al. Rejuvenating strategies for stem cell-based therapies in aging // *Cell Stem Cell.* – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 161–175.
399. Newman J. C. et al. Ketogenic diet reduces midlife mortality and improves memory in aging mice // *Cell Metabolism.* – 2017. – Vol. 26. – P. 547–557.
400. Ocampo A. et al. In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming // *Cell.* – 2016. – Vol. 167, № 7. – P. 1719–1733.
401. Ogden N. H. et al. Active and passive surveillance and phylogenetic analysis of *Borrelia burgdorferi* elucidate the process of lyme disease risk emergence in Canada // *Environmental Health Perspectives.* – 2010. – Vol. 118, № 7. – P. 909–914.
402. Ogrodnik M. et al. Whole-body senescent cell clearance alleviates age-related brain inflammation and cognitive impairment in mice // *Aging Cell.* – 2021. – Vol. 20, № 2. – P. 1–16.

403. Ok S. C. Insights into the Anti-Aging Prevention and Diagnostic Medicine and Healthcare // *Diagnostics* (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 1–9.
404. Okoro N. O. et al. Bioactive Phytochemicals with Anti-Aging and Lifespan Extending Potentials in *Caenorhabditis elegans* // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, № 23. – P. 1–23.
405. Olivier F. et al. Telomere/Telomerase system: a new target of statins pleiotropic effect? // *Current Vascular Pharmacology*. – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 216–224.
406. Olivier M. et al. The Need for Multi-Omics Biomarker Signatures in Precision Medicine // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 19. – P. 1.
407. O’Loughlen A. The potential of aging rejuvenation // *Cell Cycle*. – 2022. – Vol. 21, № 2. – P. 111–116.
408. Ong S. E. et al. Stable isotope labeling by amino acids in cell culture, SILAC, as a simple and accurate approach to expression proteomics // *Molecular and Cellular Proteomics*. – 2002. – Vol. 1, № 5. – P. 376–386.
409. Onken B., Driscoll M. Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* Healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1 // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5. – P. 1–13.
410. Oosman S. et al. Health promotion interventions supporting Indigenous healthy ageing: a scoping review // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2021. – Vol. 80, № 1. – P. 1–27.
411. Orenduff M. C. et al. Differential effects of calorie restriction and rapamycin on age-related molecular and functional changes in skeletal muscle // *Experimental Gerontology*. – 2022. – Vol. 165. – P. 1–11.
412. Owusu B. Les Michif Aski ~ Métis and the land. Perceptions of the influence of space and place on aging well in Île-à-la-Crosse. – Saskatoon : University of Saskatchewan, 2020. – 174 p.
413. Pal S., Tyler K. Epigenetics and aging // *Science Advances*. – 2016. – Vol. 2, № 7. – P. 1–19.
414. Parkinson A. J., Evengård B. Climate change, its impact on human health in the Arctic and the public health response to threats of emerging infectious diseases // *Global Health Action*. – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 1–3.
415. Partridge L., Kennedy B. K The quest to slow ageing through drug discovery // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2020. – Vol. 19. – P. 513–532.
416. Pawlosky R. J. [et al.]. A dietary Ketone ester normalizes abnormal behavior in a mouse model of Alzheimer’s disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 1–10.

417. Pearson R. G. et al. Shifts in Arctic vegetation and associated feedbacks under climate change // *Nature Climate Change*. – 2013. – Vol. 3. – P. 673–677.
418. Peel G. T. et al. Biodiversity Redistribution under Climate Change: Impacts on eco-systems and human well-being // *Science*. – 2017. – Vol. 355, № 6332. – P. 9214.
419. Peel N. et al. Healthy ageing: how is it defined and measured? // *Australasian Journal on Ageing*. – 2004. – Vol. 23, № 3. – P. 115–119.
420. Pelegí-Sisó D. et al. Methylelock: a Bioconductor package to estimate DNA methylation age // *Bioinformatics*. – 2020. – Vol. 37. – P. 1759–1760.
421. Pereira B. I. et al. Senescent cells evade immune clearance via HLA-E-mediated NK and CD8(+) T cell inhibition // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 1–13.
422. Perrott K., Desprez P., Campisi J. Apigenin suppresses the senescence-associated secretory phenotype and paracrine effects on breast cancer cells // *GeroScience*. – 2017. – Vol. 39, № 2. – P. 161–173.
423. Perry C. A., Gadde K. M. The Role of Calorie Restriction in the Prevention of Cardiovascular Disease // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2022. – Vol. 24, № 4. – P. 235–242.
424. Peters M. J. et al. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood // *Nature Communications*. – 2015. – Vol. 6. – P. 1–14.
425. Peterson J. R. et al. Healthy ageing in the far North: perspectives and prescriptions // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2020. – Vol. 79, № 1. – P. 1–8.
426. Petrie J. R. et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2017. – Vol. 5, № 8. – P. 597–609.
427. Pfeffer M. A. [et al.]. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361. – P. 2019–2032.
428. Pinquart M., Sörnsen S. Influences of socioeconomic status, social network, and competence on subjective well-being in later life: a meta-analysis // *Psychology and Aging*. – 2000. – Vol. 15, № 2. – P. 187–224.
429. Plovier H. A [et al.]. Purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice // *Nature Medicine*. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 107–113.

430. Polonskaya Y. V. et al. The influence of calcification factors and endothelial-dysfunction factors on the development of unstable atherosclerotic plaques // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1–10.
431. Portier C. J. [et al.]. A human health perspective on climate change : a report outlining the research needs on the human health effects of climate change. Research Triangle Park : Environmental Health Perspectives : NIEHS, 2010. – 71 p.
432. Preiss D. et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial // *Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2014. – Vol. 2. – P. 116–124.
433. Premont R. T. et al. The GIT family of ADP-ribosylation factor GTPase-activating proteins. Functional diversity of GIT2 through alternative splicing // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275. – P. 22373–22380.
434. Premont R. T. et al. The GIT/PIX complex: an oligomeric assembly of GIT family ARF GTPase-activating proteins and PIX family Rac1/Cdc42 guanine nucleotide exchange factors // *Cellular Signalling*. – 2004. – Vol. 16, № 9. – P. 1001–1011.
435. Prieur A. et al. p53 and p16INK4A independent induction of senescence by chromatin-dependent alteration of S-phase progression // *Nature Communications*. – 2011. – Vol. 2. – P. 1–10.
436. Primack B. A. et al. Social media use and perceived social isolation among young adults in the U.S. // *American Journal of Preventive Medicine*. – 2017. – Vol. 53, № 1. – P. 1–8.
437. Projections of the aboriginal population and households in Canada, 2011 to 2036 // *The constitution act 1982*. – Government of Canada Department of Justice : Statistics Canada, 2015.
438. Projections of the aboriginal population and households in Canada, 2011 to 2036. – Statistics Canada : website. – 2015. – URL: <https://www150.statcan.gc.ca/> (date of access: 20.09.2021).
439. Pucciarelli S. et al. Spermidine and spermine are enriched in whole blood of nona/centenarians // *Rejuvenation Res.* – 2012. – Vol. 15, № 6. – P. 590–595.
440. Quigley R. et al. Aging well for indigenous peoples: a scoping review // *Frontiers in Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 1–22.
441. Raffaele M., Vinciguerra M. The costs and benefits of senotherapeutics for human health // *The Lancet Healthy Longevity*. – 2022. – Vol. 3, № 1. – P. e67–e77.
442. Raj K. *The Epigenetic Clock and Aging* // *Epigenetics of Aging and Longevity*. – Cambridge : Academic Press, 2018. – P. 95–118.

443. Rando T. A., Chang H. Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock // *Cell*. – 2012. – Vol. 148. – P. 46–57.

444. Rautio A. et al. Climate Change in the Arctic-The Need for a Broader Gender Perspective in Data Collection // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 1–8.

445. Ravussin E. [et al.]. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity // *Journals of Gerontology: Series A*. – 2015. – Vol. 70, № 9. – P. 1097–1104.

446. Reading J. The Crisis of Chronic Disease among Aboriginal Peoples: a Challenge for Public Health, Population Health and Social Policy. – Victoria : University of Victoria, 2009. – 185 p.

447. Reel P. S. et al. Using machine learning approaches for multi-omics data analysis: a review // *Biotechnology Advances*. – 2021. – Vol. 49. – P. 1–24.

448. Reichstadt J. et al. Building blocks of successful aging: a focus group study of older adults' perceived contributors to successful aging // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 194–201.

449. Reker G. T. et al. Meaning and purpose in life and well-being: a life-span perspective // *Journal of Gerontology*. – 1987. – Vol 42, № 1. – P. 44–49.

450. Ren et al. Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives // *Cancer Letters*. – 2021. – Vol. 515. – P. 63–72.

451. Report on goals and objectives for arctic research 2009–2010 / United States, Arctic Research Commission (USARC). – Arlington : USARC, 2010. – 52 p.

452. Revich B. A. Shaposhnikov D. A. Extreme temperature episodes and mortality in Yakutsk, East Siberia // *Rural and Remote Health*. – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 1–11

453. Revich B. A., Shaposhnikov D. A. Climate change, heat waves, and cold spells as risk factors for increased mortality in some regions of Russia // *Studies on Russian Economic Development*. – 2012. – Vol. 23, № 2. – P. 195–207.

454. Revich B., Podolnaya. M. Thawing of permafrost may disturb historic cattle burial grounds in East Siberia // *Global Health Action*. – 2011. – Vol. 4. – P. 1–6.

455. Rhoads T. W., Anderson R. M. Caloric restriction has a new player // *Science*. – 2022. – Vol. 375, № 6581. – P. 620–621.
456. Rijt, van der S. Integrating the Hallmarks of Aging Throughout the Tree of Life: A Focus on Mitochondrial Dysfunction // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – Vol. 8. – P. 594416.
457. Roberts M. N. [et al.]. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice // *Cell Metabolism*. – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 539–546.
458. Robinson O. et al. Determinants of accelerated metabolomic and epigenetic aging in a UK cohort // *Aging Cell*. – 2020. – Vol. 19, № 6. – P. 1–13.
459. Rong S. et al. Bao Association of skipping breakfast with cardiovascular and all-cause mortality // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, № 16. – P. 2025–2032.
460. Rossiello F. et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases // *Nature Cell Biology*. – 2022. – Vol. 24, № 2. – P. 135–147.
461. Roux B. T., Cottrell G. S. G protein-coupled receptors: what a difference a “partner” makes // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 1112–1142.
462. Rowe J. W., Kahn R. L. Successful ageing // *Gerontologist*. – 1997. – Vol. 37, № 4. – P. 433–440.
463. Ruffini A. et al. Senescence and aging: the critical roles of p53 // *Oncogene*. – 2013. – Vol. 32. – P. 5129–5143.
464. Rufino A. et al. Flavonoids as antiobesity agents: a review // *Medicinal Research Reviews*. – 2021. – Vol. 41. – P. 556–585.
465. Ryan C. et al. Successful aging: indigenous men aging in a good way with HIV/AIDS // *Canadian Journal on Aging*. – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 305–317.
466. Salameh Y. et al. DNA methylation biomarkers in aging and age-related diseases // *Frontiers in Genetics*. – 2020. – Vol. 11. – P. 171.
467. Sang Y. et al. Apigenin exhibits protective effects in a mouse model of d-galactose-induced aging via activating the Nrf2 pathway // *Food and Function*. – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. 2331–2340.
468. Santos E. L. et al. Long term treatment with ACE inhibitor enalapril decreases body weight gain and increases life span in rats // *Biochemical Pharmacology*. – 2009. – Vol. 78, № 8. – P. 951–958.
469. Santos-Lozano A. et al. Successful aging: Insights from proteome analyses of healthy centenarians // *Aging*. – 2020. – Vol. 12. – P. 3502–3515.

470. Sapieha P., Mallette F. A. Cellular Senescence in Postmitotic Cells: Beyond Growth Arrest // *Trends in Cell Biology*. – 2018. – Vol. 28. – P. 595–607.

471. Sarkar T. J. et al. Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1545.

472. Schafer M. J. et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8. – P. 14532.

473. Schmeer C. et al. Dissecting Aging and Senescence—Current Concepts and Open Lessons // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – P. 1–28.

474. Schmidt J. C., Cech T. R. Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation // *Genes and Development*. – 2015. – Vol. 29, № 11. – P. 1095–1105.

475. Schoolmeester T. et al. Global Linkages: a graphic look at the changing Arctic. – Norway : UN Environment and GRID-Arendal, 2019. – 54 p.

476. Schottker B. et al. Evidence for the free radical/oxidative stress theory of ageing from the CHANCES consortium: a meta-analysis of individual participant data // *BMC Medicine*. – 2015. – Vol. 13. – P. 300.

477. Schroder J. D. et al. Effects of time-restricted feeding in weight loss, metabolic syndrome and cardiovascular risk in obese women // *Journal of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 19. – P. 1–11.

478. Schroeder S. et al. Dietary spermidine improves cognitive function // *Cell Reports*. – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 108985.

479. Schübeler D. Function and Information Content of DNA Methylation // *Nature*. – 2015. – Vol. 517. – P. 321–326.

480. Schwarz C. et al. Effects of Spermidine Supplementation on Cognition and Biomarkers in Older Adults With Subjective Cognitive Decline A Randomized Clinical Trial // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5, № 5. – P. 1–14.

481. Sebastiani P. et al. Protein signatures of centenarians and their offspring suggest centenarians age slower than other humans // *Aging Cell*. – 2021. – Vol. 20, № 2. – P. e13290.

482. Seidemann S. B. et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis // *Lancet Public Health*. – 2018. – Vol. 3, № 9. – P. e419–e428.

483. Shaposhnikov D. et al. Climate change may reduce annual temperature-dependent mortality in Subarctic: a case study of Archangelsk, Russian Federation // *Environment and Natural Resources Research*. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 75–91.

484. Sheldrake A. R. Cellular senescence, rejuvenation and potential immortality // *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2022. – Vol. 289, № 1970. – P. 1–9.
485. Shen Q. et al. Biological synthesis of nicotinamide mononucleotide // *Biotechnology Letters*. – 2021. – Vol. 43, № 12. – P. 2199–2208.
486. Shetty A. K. et al. Emerging Anti-Aging Strategies – Scientific Basis and // *Aging and Disease*. – 2018. – Vol. 9, № 6. – P. 1165–1184.
487. Shin J. et al. Ageing and rejuvenation models reveal changes in key microbial communities associated with healthy ageing // *Microbiome*. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 240.
488. Shirahase T. et al. Increased alcohol consumption in relaxin-3 deficient male mice // *Neuroscience Letters*. – 2016. – Vol. 612. – P. 155–160.
489. Shooshitari S. et al. Exploring ethno-cultural variations in how older Canadians define healthy aging: the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA) // *Journal of Aging Studies*. – 2020. – Vol. 52, art. 100834.
490. Si W. et al. Understanding the Functional Activity of Polyphenols Using Omics-Based Approaches // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 11, art. 3953.
491. SIKU: Knowing Our Ice : Documenting Inuit Sea Ice Knowledge and Use. – New York : Springer, 2010. – 501 p.
492. Simpson D. J. et al. Cellular reprogramming and epigenetic rejuvenation // *Clinical Epigenetics*. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 1–10.
493. Singh S. et al. Fisetin, a potential caloric restriction mimetic, attenuates senescence biomarkers in rat erythrocytes // *Biochemistry and Cell Biology*. – 2019. – Vol. 97, № 4. – P. 480–487.
494. Singh S. et al. Fisetin, a potential caloric restriction mimetic, modulates ionic homeostasis in senescence induced and naturally aged rats // *Archives of Physiology and Biochemistry*. – 2022 – Vol. 128, № 1. – P. 51–58.
495. Skvortsova K. et al. Comprehensive Evaluation of Genome-Wide 5-Hydroxymethylcytosine Profiling Approaches in Human DNA // *Epigenetics and Chromatin*. – 2017. – Vol. 10. – P. 1–20.
496. Smith C. M., Shen P. J., Banerjee A. J. Distribution of relaxin-3 and RXFP3 within arousal, stress, affective, and cognitive circuits of mouse brain // *Journal of Comparative Neurology*. – 2010. – Vol. 518, № 19. – P. 4016–4045.
497. Smith D. L. Jr. et al. Gene-nutrient interaction markedly influences yeast chronological lifespan // *Experimental Gerontology*. – 2016. – Vol. 86. – P. 113–123.

498. Smith L. et al. Mâmwî-atoskêwîn, “working together in partnership” – challenging Eurocentric physical therapy practice guided by Indigenous Métis worldview and knowledge // Mobilizing knowledge in physiotherapy. – London : Routledge, 2020. – 16 p.

499. Smith Z. D. DNA Methylation: Roles in Mammalian Development // Nature Reviews Genetics. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 204–220.

500. Soda K. et al. Polyamine-rich diet elevates blood spermine levels and inhibits pro-inflammatory status: an interventional study // Medical Sciences. – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 1–14.

501. Sormunen, E. Repetitive work in the cold : work ability, musculoskeletal symptoms and thermal and neuromuscular responses in food industry workers. – Oulu : University of Oulu, 2009. – URL: <http://jultika.oulu.fi/> (date of access: 07.07.2017).

502. Soroko S. I., Aldasheva A. A. Individual Strategies of Human Adaptation Under Extreme Conditions // Human Physiology. – 2012. – Vol. 38, № 6. – P. 626–633.

503. Spadaro O. et al. Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span // Science. – 2022. – Vol. 375, № 6581. – P. 671–677.

504. Spindler S. R. et al. β 1-Adrenergic receptor blockade extends the life span of Drosophila and long-lived mice // Age (Dordrecht, Netherlands). – 2013. – Vol. 35, № 6. – P. 2099–2109.

505. Spinelli R. et al. Molecular basis of ageing in chronic metabolic diseases // Journal of Endocrinological Investigation. – 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 1373–1389.

506. Sprott R. L. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions // Experimental Gerontology. – 2010. – Vol. 45, № 1. – P. 2–4.

507. Stekovic S. et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans // Cell Metabolism. – 2020. – Vol. 31, № 4. – P. 878–881.

508. Stephens C. et al. Healthy ageing from the perspective of older people: a capability approach to resilience // Psychology and Health. – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 715–731.

509. Stephens C. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors // Cell. – 2007. – Vol. 131, № 5. – P. 861–872.

510. Stölzel F. et al. Dynamics of epigenetic age following hematopoietic stem cell transplantation // Haematologica. – 2017. – Vol. 102, № 8. – P. e321–e323.

511. Subramanian I. et al. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application // *Bioinformatics and Biology Insights*. – 2020. – Vol. 14.
512. Sun E. D. et al. Predicting physiological aging rates from a range of quantitative traits using machine learning // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol. 13, № 20. – P. 23471–23516.
513. Sunjaya A. P., Sunjaya A. F. Targeting ageing and preventing organ degeneration with metformin // *Diabetes Metab.* – 2021. – Vol. 47, № 1, art. 101203.
514. Sutton E. F. et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes // *Cell metabolism*. – 2018. – Vol. 27, № 6. – P. 1212–1221.
515. Takahashi K. et al. Indigenous peoples' health – why are they behind everyone, everywhere? // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 10–13.
516. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell*. – 2006. – Vol. 126, № 4. – P. 663–676.
517. Tanaka M. et al. Neurons expressing relaxin 3/INSL 7 in the nucleus incertus respond to stress // *European Journal of Neuroscience*. – 2005. – Vol. 21, № 6. – P. 1659–1670.
518. Tanaka M. F. et al. Giving Back to Get Back: Assessment of Native and Non-Native American Perceptions of Generativity // *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 1427–1439.
519. Tayrac, de M. et al. Simultaneous analysis of distinct Omics data sets with integration of biological knowledge: Multiple Factor Analysis approach // *BMC Genomics*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 1–17.
520. Teran T. et al. Climate change effects on POPs' environmental behavior: a scientific perspective for future regulatory actions // *Atmospheric Pollution Research*. – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 466–476.
521. Timmers S. et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans // *Cell Metabolism*. – 2011. – Vol. 14, № 5. – P. 612–622.
522. Tizazu A. M. et al. Metformin monotherapy downregulates diabetes-associated inflammatory status and impacts on mortality // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1–4.
523. Tokarevich N. K. et al. The impact of climate change on the expansion of *Ixodes persulcatus* habitat and the incidence of tickborne

encephalitis in the north of European Russia // *Global Health Action*. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 1–11.

524. Trepanowski J. F. et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial // *JAMA Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 177, № 7. – P. 930–938.

525. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols // *Nutrients*. – 2010. – Vol. 2, № 12. – P. 1231–1246.

526. Tucker L. A. Insulin Resistance and Biological Aging: The Role of Body Mass, Waist Circumference, and Inflammation // *BioMed Research International*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1–8.

527. Unnikrishnan A. et al. Is rapamycin a dietary restriction mimetic? // *Journals of Gerontology. Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 4–13.

528. Vahabi N., Michailidis G. Unsupervised multi-omics data integration methods: a comprehensive review // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1–18.

529. Valdivia C. et al. Adapting to climate change in Andean ecosystems: landscapes, capitals, perceptions shaping rural livelihood strategies and linking knowledge systems // *Annals of the Association of American Geographers*. – 2010. – Vol. 100, № 4. – P. 818–834.

530. Vegte, van de Y. J. et al. Genetics and the heart rate response to exercise // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2019. – Vol. 76. – P. 2391–2409.

531. Verdin E. NAD(+) in aging, metabolism, and neurodegeneration // *Science*. – 2015. – Vol. 350. – P. 1208–1213.

532. Villeda S. A. et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice // *Nature Medicine*. – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 659–663.

533. Vries, de K. et al. The Effect of Polyphenols on Working and Episodic Memory in Non-pathological and Pathological Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 8. – P. 1–25.

534. Waddington C. H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters // *Nature*. – 1942. – Vol. 150. – P. 563–565.

535. Wagner W. et al. DNA-methylation changes in replicative senescence and aging: Two sides of the same coin? // *Epigenomics*. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 1–3.

536. Wagner W. The link between epigenetic clocks for aging and senescence // *Frontiers in Genetics*. – 2019. – Vol. 10. – P. 303.
537. Walker J. D. Aging and frailty in first nations communities // *Canadian Journal on Aging = La Revue Canadienne Du Vieillissement*. – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 133–144.
538. Wallace M. A. et al. The ketogenic diet preserves skeletal muscle with aging in mice // *Aging Cell*. – 2021. – Vol. 20. – P. e13322.
539. Walsh J. J. et al. Trophic cascades and future harmful algal blooms within ice-free Arctic seas north of Bering Strait: a simulation analysis // *Progress in Oceanography*. – 2011. – Vol. 91, № 3. – P. 312–343.
540. Walther D. M. et al. Widespread proteome remodeling and aggregation in aging *C. elegans* // *Cell*. – 2015. – Vol. 161, № 4. – P. 919–932.
541. Wang M., Lemos B. Ribosomal DNA Harbors an Evolutionarily Conserved Clock of Biological Aging // *Genome Research*. – 2019. – Vol. 29, № 3. – P. 325–333.
542. Wang, L. et al. β -hydroxybutyrate as an Anti-Aging Metabolite // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 2–17.
543. Watroba M. et al. Sirtuins, epigenetics and longevity // *Ageing Research Reviews*. – 2017. – Vol. 40. – P. 11–19.
544. Watroba M., Szukiewicz D. The role of sirtuins in aging and age-related diseases // *Advances in Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 61, № 1. – P. 52–62.
545. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review // *Gerontology*. – 2018. – Vol. 64. – P. 127–134.
546. Westerterp M. et al. Deficiency of ATP-Binding Cassette Transporters A1 and G1 in Endothelial Cells Accelerates Atherosclerosis in Mice // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2016. – Vol. 36, № 7. – P. 1328–1337.
547. Whyte K. P. Justice forward: tribes, climate adaptation and responsibility // *Climatic Change*. – 2013. – Vol. 120, № 3. – P. 517–530.
548. Wilkinson M. J. et al. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome // *Cell metabolism*. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 92–104.
549. Willcox B. J. et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2007. – Vol. 1114, № 1. – P. 434–455.

550. Williams T., Hardison P. Culture, law, risk and governance: contexts of traditional knowledge in climate change adaptation // *Climatic Change*. – 2013. – Vol. 120, № 3. – P. 531–544.

551. Willis M. D. et al. Processes controlling the composition and abundance of Arctic aerosol // *Reviews of Geophysics*. – 2018. – Vol. 56, № 4. – P. 621–671.

552. Wilson P. et al. Aging and health: an examination of differences between older aboriginal and non-aboriginal people // *Canadian Journal on Aging*. – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 369–382.

553. Windsor T. D. et al. Sense of purpose as a psychological resource for aging well // *Developmental Psychology*. – 2015. – Vol. 51, № 7. – P. 975–986.

554. Witte A. V. et al. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults // *Journal of Neuroscience*. – 2014. – Vol. 34, № 23. – P. 7862–7870.

555. World Report on Ageing and Health / World Health Organization. – Luxembourg, 2015. – 246 p.

556. Wortman E. S, Lewis J. P. Gerotranscendence and Alaska native successful aging in the Aleutian Pribilof Islands, Alaska // *Journal of Cross-Cultural Gerontology*. – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 43–67.

557. Wu L. et al. Integrated Multi-Omics for Novel Aging Biomarkers and Antiaging Targets // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1–27.

558. Wu Q. et al. Dietary regulation in health and disease // *Signal Transduct Target Ther*. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 1–29.

559. Wu Y. et al. BHBA treatment improves cognitive function by targeting pleiotropic mechanisms in transgenic mouse model of Alzheimer's disease // *FASEB Journal*. – 2020. – Vol. 34, № 1. – P. 1412–1429.

560. Wu Y. et al. Senolytics: Eliminating Senescent Cells and Alleviating Intervertebral Disc Degeneration // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2022. – Vol. 10. – P. 1–15.

561. Xiao H. et al. Platelet-Rich Plasma in Facial Rejuvenation: A Systematic Appraisal of the Available Clinical Evidence // *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2021. – Vol. 14. – P. 1697–1724.

562. Xu M. et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24, № 8. – P. 1246–1256.

563. Yamada Y. et al. Identification of 13 novel susceptibility loci for early-onset myocardial infarction, hypertension, or chronic kidney

disease // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 42, № 5. – P. 2415–2436.

564. Yan L. et al. Dietary plant polyphenols as the potential drugs in neurodegenerative diseases: current evidence, advances, and opportunities // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1–40.

565. Yang Q. et al. Metformin ameliorates the progression of atherosclerosis via suppressing macrophage infiltration and inflammatory responses in rabbits // *Life Sciences*. – 2018. – Vol. 198. – P. 56–64.

566. Yang Y. et al. Applications of multi-omics technologies for crop improvement // *Frontiers in Plant Science*. – 2021. – Vol. 12. – P. 1–22.

567. Yousefzadeh M. et al. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan // *EBioMedicine*. – 2018. – Vol. 36. – P. 18–28.

568. Yousefzadeh M. J. et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs // *Nature*. – 2021. – Vol. 594. – P. 100–105.

569. Zeng T. et al. Short-term dietary restriction in old mice rejuvenates the aging-induced structural imbalance of gut microbiota // *Biogerontology*. – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 837–848.

570. Zhang B. et al. Emerging rejuvenation strategies—Reducing the biological age // *Ageing Cell*. – 2022. – Vol. 21, № 1, art. e13538. – P. 1–13(sep. pag.).

571. Zhang K. et al. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 16.

572. Zhang L. et al. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases // *Journal of Clinical Investigation*. – 2022. – Vol. 132, № 15. – P. 1–13.

573. Zhang L. et al. Recent advances in the discovery of senolytics // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2021. – Vol. 200. – P. 1–12.

574. Zhang L. X. et al. Resveratrol (RV): a pharmacological review and call for further research // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 143. – P. 1–20.

575. Zhang P. et al. Senolytic therapy alleviates A β -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model // *Nature Neuroscience*. – 2019. – Vol. 22. – P. 719–728.

576. Zhang X. et al. Evaluating live microbiota biobanking using an ex vivo microbiome assay and metaproteomics // *Gut Microbes*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 1–13.

577. Zhang Y. et al. The role of rapamycin in healthspan extension via the delay of organ aging // *Ageing Research Reviews*. – 2021. – Vol. 70. – P. 1–13.

578. Zhao Y. et al. The neuroprotective effects of intermittent fasting on brain aging and neurodegenerative diseases via regulating mitochondrial function // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2022. – Vol. 182. – P. 206–218.

579. Zhavoronkov A. et al. Artificial intelligence for aging and longevity research: Recent advances and perspectives // *Ageing Research Reviews*. – 2019. – Vol. 49. – P. 49–66.

580. Zhou D.-D. et al. Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2021. – Vol. 2021, art. 9932218. – P. 1–15 (sep. pag.).

581. Zhu Y. et al. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-X_L inhibitors, A1331852 and A1155463 // *Aging*. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 955–963.

582. Zhu Y. et al. The achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs // *Aging Cell*. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 644–658.

583. Zuo W. et al. Why naked mole-rats have high oxidative damage but live a long life: a simple explanation based on the oxidative stress theory of aging // *Advances in Geriatric Medicine and Research*. – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. 1–18.

Научное издание

Коваленко Людмила Васильевна
Кривых Елена Александровна
Воробьев Антон Сергеевич
Тер-Аветикян Луиза Грайровна
Синюкова Татьяна Александровна
Кавушевская Наталья Сергеевна
Сергазы Шынгыз Даулетханович
Шульгау Зарина Токтамысовна
Донников Максим Юрьевич
Морозкина Анна Владимировна
Гуляев Александр Евгеньевич

МУЛЬТИОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ БИОБАНКИНГА
В ИССЛЕДОВАНИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
И ОСОБЕННОСТИ СТАРЕНИЯ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

Монография

Редактор Л. И. Манаева
Верстка Е. А. Мельниковой

Подписано в печать 17.11.2022. Формат 60 × 84/16
Усл. печ. л. 10,9. Уч.-изд. л. 9,2. Заказ № 404. Тираж 150

Оригинал-макет подготовлен
в Издательском центре СурГУ
Тел. (3462) 76-31-79

БУ ВО «Сургутский государственный университет»
628400, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ,
г. Сургут, пр. Ленина, 1
Тел. (3462) 76-29-00, факс (3462) 76-29-29