

*В.Н. Мещанинов<sup>1,2</sup>, Д.Л. Щербаков<sup>1,2</sup>,  
И.В. Гаврилов<sup>1,2,3</sup>, Т.Ю. Вержбицкая<sup>1</sup>,  
В.В. Кириллова<sup>1,2</sup>, В.С. Мякотных<sup>2</sup>,  
Н.М. Черепанова<sup>1</sup>, У.В. Зведенинова<sup>2</sup>,  
Н.Н. Ванчугова<sup>2</sup>, Е.М. Варлашов<sup>1,2</sup>,  
Н.С. Манакова<sup>1</sup>, Е.Д. Решетников<sup>1</sup>,  
А.В. Даниловцева<sup>2</sup>, С.Д. Трубачев<sup>2</sup>*

**КЛЕТОЧНЫЕ  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ НЕЙРОГЕРОДИАГНОСТИКИ  
И КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ  
НЕЙРОТРОПНЫХ ПЕПТИДОВ  
(ОБЗОР ПО МАТЕРИАЛАМ СОБСТВЕННЫХ  
ПУБЛИКАЦИЙ И ДАННЫМ  
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ  
И ЗАРУБЕЖНЫХ АВТОРОВ)**

<sup>1</sup>ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ГАУЗ СО «СОКП госпиталь для ветеранов войн»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация

В последнее время среди медико-биологических исследований обозначился перспективный рост в области молекулярной биологии и генетики. Особенно наглядно это проявилось в науках, изучающих онтогенетические механизмы развития человека, начиная от пренатального периода, заканчивая старением и смертью. Геронтология, изучающая механизмы возникновения и развития, а также проявления и возможности коррекции процессов старения, благодаря новым молекулярно-генетическим

методам, получила возможность для более глубокого понимания причинно-следственных связей в процессе старения и последующей разработки эффективных способов его коррекции [1, 2, 3, 4].

Старение, особенно ускоренное (син.: патологическое, т.е. при наличии в ходе онтогенеза в виде «отягчающих обстоятельств» возраст-зависимой патологии), характеризуется прогрессирующей утерей основных морфо-функциональных характеристик, обеспечивающих гомеостаз организма, снижением функциональных резервов, увеличением вероятности возникновения заболеваний, ведущих к последующей смерти. Процесс старения и связанные с ним функциональные расстройства фактически начинаются во внутриутробном периоде и представляют фактор риска возраст-лимитирующей патологии, включающей рак, диабет, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания. Результаты комплекса современных исследований позволяют выделить три основные группы явлений, состоящих из ведущих драйверов старения, скорость развития которых контролируется факторами генетического и эпигенетического характера. К первой группе отнесены первичные повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и нарушения её трансляции: нестабильность генома, включая хромосомные анеуплоидии и мутации митохондриальной ДНК; эпигенетическая модификация; внутриутробное программирование, укорочение теломер и нарушение протеостаза (накопление «мусорных» белков). Вторую группу составили феномены, связанные с ответом на клеточные повреждения: сенесценция, которая в норме характеризуется как механизм защиты от опухолевой трансформации, но её антагонистическая активация служит фактором, ускоряющим старение; митохондриальная дисфункция; воспаление — «инфлам-мэйнджинг», нарушение трофики.

В третью группу отнесли фенотипические проявления старения, являющиеся следствием нарушения клеточного гомеостаза и ответственные за снижение функций организма: истощение пула стволовых клеток, нарушение межклеточной коммуникации. В идеале диагностика и коррекция процесса старения

должны начинаться с перинатального периода в виде обнаружения внутриутробных программ, приводящих к раннему дебюту возраст-зависимых патологий [1, 3] (Рисунок 1).

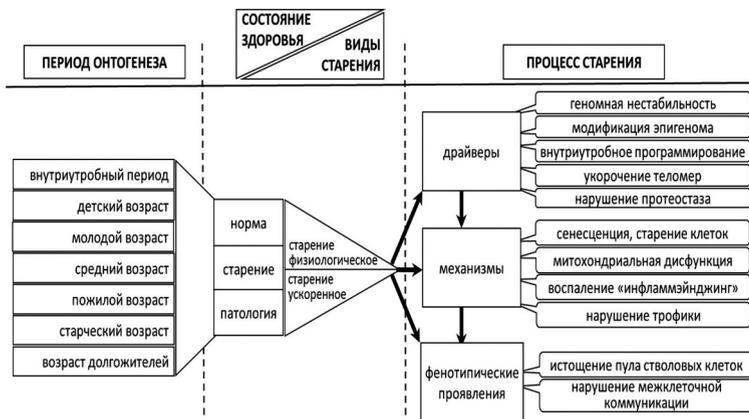


Рисунок 1. Схема нозологического подхода к старению в онтогенезе [3].

А в процессе дальнейшей жизнедеятельности организма человека при исследовании процесса старения следует обращать внимание на конкретные причины и условия, приводящие к его модификации, ускорения и замедления, в частности так называемую возраст-зависимую патологию, традиционно включающую в себя сердечно-сосудистые, опухолевые заболевания, метаболический синдром и сахарный диабет и др.

В связи с этим в геронтологии и гериатрии наметился ряд молекулярно-генетических аспектов, описывающих возникновение и причинно-следственные связи развития старения: гены, связанные с темпом старения и продолжительностью жизни человека; метилирование ДНК, как фактор определяющий уровень экспрессии генов в ходе онтогенеза человека; гликозилирование белков и ДНК, как фактор дисфункции долгоживущих молекул организма; окислительный стресс, как фактор, приводящий к генетической нестабильности ядерной и митохондриальной ДНК [4, 5].

Имеются некоторые гены, которые связаны и с темпом старе-

ния и продолжительностью жизни человека:

1. Ген аполипопротеина Е (АРОЕ), полиморфизм АРОЕ оказывает влияние на уровень липидов крови и развитие атеросклероза сосудов с последующим дебютом сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие в геноме индивидуума аллеля АПОЕ-ε4 связывают с ускоренным старением проявляющимся нарушением функционирования нейронов и повышенным риском болезни Альцгеймера в позднем периоде онтогенеза. С другой стороны, наличие аллеля АПОЕ-ε2 связано с низким уровнем ЛПНП (липопротеины низкой плотности), что является причиной уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний и увеличения продолжительности жизни человека [5].

2. Ген *Klotho* кодирует трансмембранный одноименный белок *Klotho*, участвующий в регуляции углеводного обмена опосредованно через связь с инсулиновым рецептором и подавлением его внутриклеточного сигналинга. Экспериментальная сверхэкспрессия гена *Klotho* приводила к увеличению продолжительности жизни и долголетию у ряда лабораторных животных. У человека полиморфизм по гену *Klotho* связан с увеличением продолжительности жизни и уменьшением вероятности атеросклероза коронарных артерий и остеопороза [7].

3. Ген *bcl-2* (*B-cell lymphoma 2*) кодирует белки мембраны митохондрий, которые участвуют в контроле клеточного апоптоза и препятствуют токсическому эффекту гидроксильных радикалов, защищая стареющие клетки от оксидативного стресса. Низкая экспрессия гена *bcl-2*, является причиной ускоренного старения и повышенной вероятности развития онкологических заболеваний [8].

4. Ген, кодирующий рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Активация данного рецептора IGF-1 приводит к подавлению апоптоза и стимуляции клеточной пролиферации. При ингибировании IGF-1 наблюдается обратная ситуация, происходит снижение пролиферативная активность клеток и развивается проапоптотический эффект, который приводит к увеличению продолжительности жизни у ряда лабораторных животных. У человека выявленный полиморфизм по данному

гену показал ассоциацию с темпами старения и величиной продолжительности жизни [9].

5. Семейство генов FOXO, кодирующих транскрипционные факторы, участвующие в контроле экспрессии генов, кодирующих белки теплового шока и детоксикации свободных радикалов, а также ферменты репарации ДНК. Высокая активность генов FOXO связана с низкими темпами старения организма человека и животных. Одним из проявлений низкой активности генов FOXO является увеличение вероятности онкогенеза [10].

Следует отметить, что перечисленные гены — это только малая часть среди тех генов и их семейств, которые принимают участие в регуляции пролиферации клеток, репарации ДНК и контроле апоптоза, имеющих влияние на вероятность развития клеточно-дегенеративных заболеваний, онкогенеза и как следствие, на темп старения и величину продолжительности жизни.

Следующий молекулярно-генетический аспект старения, это метилирование и деметилирование ДНК, являющееся обратной модификацией молекулы ДНК без изменения её нуклеотидной последовательности. Было показано, что степень метилирования ДНК уменьшается с возрастом человека и животных. В исследованиях *in vitro* в культуре фибробластов млекопитающих была продемонстрирована связь между увеличением степени метилирования ДНК и частотой деления этих клеток. Метилирование ряда генов, контролирующую репарацию ДНК, может приводить к снижению их экспрессионной активности, что будет способствовать геномной нестабильности с накоплением различных мутаций, сопровождающихся увеличением вероятности развития онкологических заболеваний и уменьшением продолжительности жизни. Инициация онкогенеза может быть обусловлена, с одной стороны, гиперметилированием (с инактивацией) генов-супрессоров, с другой стороны, деметилированием (активацией) ряда онкогенов, генов, активирующих пролиферацию клеток [11, 12].

Еще одним молекулярно-генетическим аспектом старения, определяющим возрастные изменения клеток и тканей, является неферментативное ковалентное взаимодействие белков и

ДНК со свободными сахарами (гликозилирование) с изменением их функциональной активности. В основном стабильным гликозилированием с эффектом накопления подвергаются долгоживущие белки, такие как коллаген, эластин, кристаллин (группа белков, входящих в состав хрусталика глаза), белки ядерных пор нейронов (возможная причина нейродегенерации), а также белки мембран тромбоцитов, эритроцитов и эндотелиоцитов (возможна причина атеросклероза). Глюкоза способна ковалентно, без участия ферментов в ходе реакции Майяра, ковалентно присоединяться к белкам с образованием ряда продуктов, таких как основание Шиффа (альдимин), продукт Амадори (кетамин) и финального стабильного продукта глюкозепан. Данные продукты реакции Майяра химически активны и способны образовывать внутримолекулярные сшивки (например, в коллагене), обладают устойчивостью к действию протеаз и труднорастворимы, что обуславливает их время-зависимое накопление и участие в процессе старения в организме. В исследованиях нескольких авторов было показано, что накопление продуктов Майяра связано с развитием возраст-ассоциированных заболеваний, таких как нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера), онкогенез, артрит, диабет и его осложнения. ДНК также может подвергаться неферментативному присоединению глюкозы с образованием сшивок с белком, что приводит к снижению репаративной активности ДНК и повышает геномную нестабильность, ведущую к увеличению вероятности гибели клеток (нейродегенерация) и развития злокачественного процесса [13, 14].

Одним из основных молекулярно-генетических аспектов старения является клеточный окислительный стресс, сопровождаемый повреждением митохондрий. Окислительному стрессу в достаточной степени подвержена ДНК. Среди самых распространённых продуктов окислительной модификации ДНК можно назвать 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-охо-G). Накопление этого продукта в должной мере свидетельствует об активации окислительного стресса и является маркером не только снижения активности антиокислительной защиты, но и снижением

эффективности систем репарации ДНК и увеличением степени апоптоза клеток, что характеризует ускоренный темп старения [15].

Таким образом, исходя из описания молекулярно-генетических аспектов старения, можно заключить, что одним из ключевых их проявлений при старении является снижение количества клеток, выражающееся в развитии ряда возраст-ассоциированных клеточно-дегенеративных заболеваний. Особенно чувствительны к процессу потери клеток ткани и органы, содержащие высокодифференцированные клетки с низким уровнем пролиферации. К таким тканям можно причислить мышечную и нервную. Снижение количества клеток в мышечной ткани сопровождается саркопенией и связано с проявлением такого заболевания как возраст-зависимая астения [16]. В нервной системе снижение количества клеток с возрастом (нейродегенерация) сопровождается такими заболеваниями, как возрастная деменция, болезнь Альцгеймера и Паркинсона и т. д. [17, 18]. В современной геронтологии и гериатрии особенно остро стоит проблема по ранней диагностике данных нейродегенеративных заболеваний, а также по превентивной профилактике и эффективному лечению. К сожалению, пока еще не разработано эффективного метода лечения, позволяющего полноценно корригировать эти возраст-ассоциированные нейродегенеративные заболевания. Поэтому любые исследования, особенно организма человека, направленные как на поиск новых методов диагностики, так и на разработку подходов к профилактике, вспомогательной терапии и лечению нейродегенерации остаются весьма актуальными в современной медико-биологической науке [19].

Одно из таких исследований было проведено в нашей лаборатории, суть которого состояла в поиске предикторов старения, имеющих диагностическое значение в состоянии нервной и эндокринной системы в условиях нормального и ускоренного старения. В неврологической клинике достаточно давно внедрено исследование показателя белок S-100, как маркера поражения нейронов [20]. С другой стороны, в эндокринологической клинике в качестве показателей состояния тиреоидной функции

исследуются концентрации тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), а также гомонов тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), и натрийуретического гормона (БДНФ) [21]. Их лабораторно-диагностическая значимость достаточно хорошо освещена в научной литературе. Однако, изменение этих показателей в зависимости от возраста организма в целом и инволюции отдельных органов и клеток, продуктами которых они являются, в настоящее время в отдельных литературных источниках отмечалось авторами как сопутствующее явление и систематически не изучено. Поэтому в качестве изучаемых потенциальных показателей состояния нервной и эндокринной системы при физиологическом и ускоренном старении было выбрано два показателя: белок S-100 и трийодтиронин (Т3).

В результате обследования пациентов с полиморбидной патологией с определением биологического возраста было показано, что количество белка S-100 в периферической крови статистически значимо коррелирует с биологическим возрастом человека и может быть перспективным предиктором старения астроцитов и нейронов пациентов в условиях полиморбидной патологии. Содержание Т3 в периферической крови можно рассматривать в качестве потенциального предиктора старения тироцитов у пациентов в условиях этой патологии. Таким образом было определено, что белок S-100 и Т3 могут использоваться как нейроэндокринные маркеры в геродиагностике и применяться для эффективной геропротекции возраст-зависимых болезней и старения нейро-эндокринной системы, включая нейро-дегенеративные заболевания [22].

Поиск новых подходов к профилактике, вспомогательной терапии и возможному лечению нейродегенеративных заболеваний у человека остаются в геронтологии и гериатрии весьма актуальным. На сегодняшний день одним из перспективных направлений в развитии геропротективных исследований является изучение эффектов воздействия коротких пептидов. Механизм действия коротких пептидов обусловлен, главным образом, увеличением экспрессии генов. В некоторых работах показано, что пептиды, состоящие из 2-4 аминокислот, способ-

ны комплементарно присоединяться к (рецепторам на ?) ДНК животной клетке, благодаря чему происходит видимое и легко регистрируемое физико-химическими методами снижение температуры ее плавления с  $+69,5^{\circ}\text{C}$  до  $+28^{\circ}\text{C}$ , то есть по существующим на сегодня представлениям имеет место расхождение двух цепей молекулы ДНК. В результате чего цепи ДНК становятся доступны для РНК-полимеразы, что в свою очередь вызывает репликацию м-РНК и дальнейшую экспрессию определенных белков, которые необходимы для жизнедеятельности клетки («один ген — один фермент» — один признак, Tatum et Beadle). Этот эффект коротких пептидов может быть использован с герпрофилактической целью. Принципиальной отличительной особенностью пептидов является их изначальная адресная ориентированность в отношении отдельных видов клеток или, в крайнем случае, органов. Первоначально они выделялись из органов и клеток мишеней (цитомаксы), теперь они синтезируются (цитогены). Цитогены обладают высокой избирательностью действия, эффективны в очень малых дозах, легко выводятся из организма и, как правило, не вызывают отрицательных побочных эффектов [23, 24]. По-видимому, избирательность действия регуляторных пептидов обусловлена двумя обстоятельствами. Во-первых, обратила на себя внимание их высокая концентрация во вполне определенных органах, во-вторых, уже показано на нескольких моделях, но пока еще в основном косвенными техниками исследований показано наличие рецепторов для них непосредственно на ДНК [23].

Герпрофилактическая терапия особенно актуальна при патологии ЦНС, т.к. снижение пластичности функционирования головного мозга резко снижает защитные свойства системы ви-таукта организма в целом и приводит к ускоренному старению. С другой стороны, не вызывает сомнений, что на сегодняшний день из всех органов именно головной мозг остается самым мало изученным.

По частоте возрастных заболеваний ЦНС сосудистая патология, среди прочих, стоит на первом месте. Основной причиной стойких когнитивных расстройств при сосудистой патологии

головного мозга является гибель нейронов, связанная с нарушением кровоснабжения нервной ткани. Другой распространенной патологией головного мозга является травматическое поражение нервной ткани, приводящее к значительным нейрометаболическим и регуляторным нарушениям в ЦНС. Частое сочетание сосудистых и травматических расстройств приводит к снижению витальных функций и, в конечном итоге, к ускоренному старению [25].

С целью расшифровки механизма действия олигопептидов в организме человека нами получены интересные данные влияния олигопептидов пинеалона (глу-асп-арг), везугена (лиз-глу-асп) и кристагена (про-глу-асп) на клеточный и биохимический состав периферической крови пациентов при ее инкубации *in vitro* в отсутствие регулирующего действия ЦНС и постоянного притока гормональных регуляторов. Модель переживающих органов используется для моделирования условий ускоренного старения клеток и тканей в ситуации блокады высших регуляторных функций. Установлено ингибирующее влияние на гликолиз в стареющих клетках крови при гипоксической инкубации *in vitro* олигопептидов пинеалона (глу-асп-арг), везугена (лиз-глу-асп) и кристагена (про-глу-асп), а также тенденция к снижению хемилюминесценции при выраженном увеличении их перекисной резистентности к окислительному стрессу. Исследованные вещества при этом предположительно ускоряют в условиях гипоксии созревание стволовых клеток крови. Содержание CD34<sup>+</sup> клеток при хранении крови подвержено сложной динамике, в которой, по-видимому, доминирует превращение стволовых клеток в прогениторные. По результатам исследования в данной модели нами был сделан вывод об эффективности их применения в качестве антиоксидантов, мембранопротекторов, цитогеропротекторов [26].

Для воздействия на пластические и катаболические проявления в головном мозге при вышеописанных патологиях препаратами выбора могут стать цитогены: везуген (H-Lys-Glu-Asp-OH) — пептидный комплекс, способствующий реваскуляризации нервной ткани и нормализации функционального состояния со-

судов головного мозга, и пинеалон (H-Glu-Asp-Arg-OH) — пептидный комплекс тропный к нейронам, улучшающий метаболические процессы в нервной ткани. Уникальность применения этих пептидов заключается в их одновременном терапевтическом действии как на нервно-сосудистую ткань, так и на процессы старения в целом, что снижает риски полипрагмазии [27].

В проведенных нами совместно с АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии» исследованиях была оценена клеточно-метаболическая составляющая геропротекторного механизма действия олигопептидов (лиз-глу-асп, БАД «Везуген») и (глу-асп-арг, БАД «Пинеалон») для коррекции биологического возраста у пациентов со средним и пожилым паспортным возрастом, имеющих полиморбидную патологию, включающую мозговые расстройства различного генеза в стадии ремиссии. Используемые олигопептиды были векторно ориентированы на клетки сосудов центральной нервной системы (ЦНС) — лиз-глу-асп и нейроны — глу-асп-арг. Биохимическими, физиологическими, морфологическими методами под контролем исследования биологического возраста показано, что олигопептиды лиз-глу-асп и глу-асп-арг обладали липидмобилизующим и гиперпротеинемическим метаболическими эффектами. Установлено также, что олигопептиды лиз-глу-асп (БАД «Везуген») и глу-асп-арг (БАД «Пинеалон») обладают выраженным анаболическим эффектом наряду с улучшением деятельности ЦНС и других жизненно важных органов, что приводит к замедлению темпов старения по показателям биологического возраста, может реализоваться через цитопротекторные механизмы (судя по динамике CD34+), особенно в группе пациентов со средним паспортным возрастом, по сравнению с пожилым возрастом. Наибольшую геропротекторную эффективность выявило комплексное использование одновременно обоих олигопептидов по разработанной нами схеме с чередующимся приемом. Они могут применяться как геропротекторные средства нейро-вазо-протекторного типа у пациентов с полиморбидной ЦНС-акцентированной патологией в

стадии ремиссии. Механизм геропрофилактического действия олигопептидов, вероятно, включает в себя не только влияние на геном стволовых клеток, нейронов, клеток сосудов головного мозга, но и сопровождается функционально-метаболическими адаптивными перестройками в организме белково-липидного анаболического и аэробно-катаболического характера, по-видимому, опосредованным транс-гематоэнцефалическим ангио-, нейро- клеточным воздействием стволовых гемопоэтических клеток на ЦНС. Однако, показать конкретный механизм геропротекторного действия мобилизованных в организме пациента под действием олигопептидов стволовых мультипотентных клеток пока не удалось.

При сопоставлении результатов исследования эффектов регуляторных пептидов, полученных на модели ускоренного старения клеток крови *in vitro* с результатами их применения у пациентов с полиморбидной патологией можно предполагать наличие у них антигипоксических свойств, которые наиболее выражены у пинеалона. Отчетливая протекторная способность пинеалона, направленная на увеличение устойчивости нейронов головного мозга к стрессу, имеет сложную природу, которая по-видимому, основана не столько на подавлении роста АФК в клетках в ответ на стрессорное воздействие, сколько на повышении активности антиоксидантных ферментов и ограничении экзайтотоксического действия N-метил-D-аспартата (NMDA). В условиях стресса и гипоксии не только проявляется защитные свойства пинеалона, а также усиливаются его нейрорегуляторные функции в виде возрастания содержания адренергических медиаторов: в коре больших полушарий — ДОФА и дофамина, в стволовых структурах — адреналина, а также норадреналина [1, 24, 28, 29, 30].

### **Заключение**

Таким образом, исследования, направленные на поиск новых подходов к диагностике, а также к профилактике и терапии регуляторными олигопептидами везугеном и пинеалоном ускоренного старения нервной системы в условиях полиморбид-

ности в значительной степени были форсированы работами отечественных и зарубежных ученых, но тем не менее в связи с особой сложностью объекта исследования — головного мозга — остаются весьма актуальными в современной медико-биологической науке.

Авторы обзора рекомендуют при постановке диагнозов возраст-зависимой полиморбидности с возможной заинтересованностью нейро-эндокринной системы и ЦНС включение в лабораторно-диагностическую панель специфических маркеров возрастной инволюции нейронов (белок S-100) и тироцитов (Т3), а в комплексную ее терапию — регуляторных пептидов (пинеалон и везуген для приема в чередующемся варианте через сутки с учетом показаний и возможных противопоказаний).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мещанинов В.Н., Цывьян П.Б., Мякотных В.С., Ковтун О.П., Щербаков Д.Л., Благодарева М.С. Онтогенетические принципы ускоренного старения и перспективы его профилактики и лечения // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34. № 4. С. 637-648.

2. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. // Cell. 2013. Vol. 153. № 6. P.1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

3. Мещанинов В. Н., Щербаков Д. Л., Цывьян П. Б., Ковтун О. П. Схема нозологического подхода к старению в онтогенезе. Патент на промышленный образец 119279 RU, МКПО 19-07/ Дата регистрации: 07.04.2020, публикации: 07.04.2020, Бюл. № 4.

4. Мещанинов В.Н., Щербаков Д.Л., Лукаш В.А. Метаболизм клеточных структур при старении и стрессе // Екатеринбург, 2017, 256 с.

5. Zhang Q., Nogales-Cadenas R., Lin J., et al. Systems-level analysis of human aging genes shed new light on mechanisms of aging // Hum Mol Genet. 2016 Jul 15; 25(14): 2934–2947. Published online 2016 May 14. doi: 10.1093/hmg/ddw145

6. Hudry E., Klickstein J., Cannavo C., et al. Opposing Roles of apolipoprotein E in aging and neurodegeneration // Life Sci Alliance. 2019 Feb; 2(1): e201900325. Published online 2019 Feb 13. doi:

10,26508/lsa.201900325

7. Buchanan S., Combet E., Stenvinkel P., Shiels P. Klotho, Aging, and the Failing Kidney // *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 560, Published online 2020 Aug 27. doi: 10,3389/fendo.2020,00560

8. Pihán P., Carreras-Sureda A., Hetz C. BCL-2 family: integrating stress responses at the ER to control cell demise // *Cell Death Differ.* 2017 Sep; 24(9): 1478–1487. Published online 2017 Jun 16. doi: 10,1038/cdd.2017.82

9. Gubbi S., Farias Quipildor G., Barzilai N., et al. IGF-1: The Jekyll & Hyde of the aging brain // *J Mol Endocrinol*. Author manuscript; available in PMC 2019 Jul 1. Published in final edited form as: *J Mol Endocrinol*. 2018 Jul; 61(1): T171–T185. Published online 2018 May 8. doi: 10,1530/JME-18-0093

10. Murtaza G., Kalsoom Khan A., Rashid R. et al. FOXO Transcriptional Factors and Long-Term Living // *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 3494289. Published online 2017 Aug 15. doi: 10,1155/2017/3494289

11. Unnikrishnan A., Freeman W., Jackson J., et al. The role of DNA methylation in epigenetics of aging // *Pharmacol Ther.* Author manuscript; available in PMC 2020 Mar 1. Published in final edited form as: *Pharmacol Ther.* 2019 Mar; 195: 172–185. Published online 2018 Nov 9. doi: 10,1016/j.pharmthera.2018.11.001

12. Bell C., Lowe R., Adams P., et al. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations // *Genome Biol.* 2019; 20: 249. Published online 2019 Nov 25. doi: 10,1186/s13059-019-1824-y

13. Reily C., Stewart T., Renfrow M., Novak J. Glycosylation in health and disease // *Nat Rev Nephrol.* Author manuscript; available in PMC 2019 Jun 24. Published in final edited form as: *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jun; 15(6): 346–366. doi: 10,1038/s41581-019-0129-4

14. Mkrtchyan G., Abdelmohsen K., Andreux P., et al. ARDD 2020: from aging mechanisms to interventions // *Aging (Albany NY)* 2020 Dec 31; 12(24): 24484–24503. Published online 2020 Dec 30, doi: 10,18632/aging.202454

15. Zhang X., Li L. The Significance of 8-oxoGsn in Aging-Related Diseases // *Aging Dis.* 2020 Oct; 11(5): 1329–1338.

Published online 2020 Oct 1. doi: 10,14336/AD.2019.1021

16. Larsson L., Degens H., Li M., et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function // *Physiol Rev.* 2019 Jan 1; 99(1): 427–511. Published online 2018 Nov 14. doi: 10,1152/physrev.00061.2017

17. Collier T., Kanaan N., Kordower J. Aging and Parkinson’s Disease: Different Sides of the Same Coin? // *Mov Disord.* Author manuscript; available in PMC 2018 Mar 9. Published in final edited form as: *Mov Disord.* 2017 Jul; 32(7): 983–990, Published online 2017 May 18. doi: 10,1002/mds.27037

18. Jack C., Therneau T., Weigand S., et al. Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association Research Framework // *JAMA Neurol.* 2019 Oct; 76(10): 1174–1183. Published online 2019 Jul 15. doi: 10,1001/jamaneurol.2019.

19. Мякотных, Виктор Степанович. Возрастные и гендерные аспекты цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств. / В. С. Мякотных, Е. С. Остапчук, А. П. Сиденкова – М.: Триумф, 2020, – 291 с.

20. Cristóvão J., Gomes C. S100 Proteins in Alzheimer’s Disease // *Front Neurosci.* 2019; 13: 463. Published online 2019 May 16. doi: 10,3389/fnins.2019.00463

21. Talhada D., Reis Alves Santos C., Gonçalves I., Ruscher K. Thyroid Hormones in the Brain and Their Impact in Recovery Mechanisms After Stroke // *Front Neurol.* 2019; 10: 1103. Published online 2019 Oct 18. doi: 10,3389/fneur.2019.01103

22. Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В., Балужева М.В. и др. Поиск специфических биохимических лабораторно-диагностических предикторов старения высокоспециализированных клеток органов пациентов с полиорганной патологией // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2011. № 4 (37). С. 82-85.

23. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее // *Клиническая медицина.* 2020, Т. 98. № 3. С. 165-177.

24. Terekhov A.Y., Mar’yanovich A.T., Khavinson V.K., Peptide

ke in human proteome // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020, Т. 168. № 5. С. 631-633.

25. Рубинский А.В., Линькова Н.С., Чалисова Н.И., и др. Эпигенетическая регуляция адаптогенеза при патологии и старении // *Успехи геронтологии*. 2021. Т. 34. № 1. С. 10-17.

26. Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В., Лукаш В.А., Вержбицкая Т.Ю., Сентябрева Д.А., Щербаков Д.Л., Жиборкин Г.В. Применение олигопептидов как циторцепторов при ускоренном старении клеток крови *in vitro* // *Вестник Уральской медицинской академической науки*, 2017, Том 14, № 4. С. 356 – 361. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-355-361

27. Миронова Е.С., Линькова Н.С., Попович И.Г. и др. Нейропротекторные эффекты пептидов // *Успехи геронтологии*. 2020, Т. 33. № 2. С. 299-306.

28. Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В., Лукаш В.А. и др. Применение олигопептидов как цитопротекторов при ускоренном старении клеток крови *in vitro* // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2017. Т. 14. № 4. С. 355-361.

29. Мещанинов В.Н., Ткаченко Е.Л., Гаврилов И.В. и др. Медицинские диагностические и лечебные клеточно-метаболические технологии в превентивной геронтологии и гериатрии - итоги работы за 10 лет // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2016. № 4 (59). С. 76-86.

30. Мещанинов В.Н., Хавинсон В.Х., Ткаченко Е.Л. и др. Использование олигопептидов в клеточно-ориентированных технологиях превентивной гериатрии // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2015. № 4 (55). С. 116-122.