

УДК: 612.67: 616.37:612.67:577.22

## БИОМАРКЁРЫ СТАРЕНИЯ: ОТ ФУНКЦИИ К МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

<sup>1</sup> Хаммад Е.В.

<sup>1</sup>ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д.3), e-mail: info@med-rf.ru

**Резюме.** В данной статье показано, что у группы людей одинакового возраста наблюдаются разные показатели риска развития заболеваний и функциональных нарушений. Данное наблюдение подтверждает необходимость поиска надёжных биомаркёров, которые в будущем позволят с точностью охарактеризовать сложный механизм старения. Поиск биомаркёров осложняется биологической особенностью каждого отдельного организма, индивидуальным образом жизни, а также приёмом различных лекарственных препаратов. Таким образом, не существует единого биомаркёра или «золотого стандарта» для мониторинга успешного или физиологического процесса старения. В рамках данной статьи приведены современные данные о потенциальных биомаркёрах старения, а также их роль в физиологических процессах (физическая активность, пищеварение, функция эндокринной и иммунной системы и другие), которые нарушаются в ходе старения организма. Особое внимание уделяется молекулярным биомаркёрам: ми РНК, билирубин, конечные продукты гликации и другие.

**Ключевые слова:** биомаркеры, старение, молекулярные биомаркеры, биомаркеры старения, интерлейкины, цитокиновый статус, молекулярное взаимодействие, оксидативный стресс, гликация, теломеры, РНК, молекулярная биология.

## BIOMARKERS OF AGING: FROM FUNCTION TO MOLECULAR BIOLOGY

<sup>1</sup>Hammad E.V

<sup>1</sup> Federal Government Autonomic Organization "Medical rehabilitation center" of Russian Federation (125367, Moscow, Ivankovskoe street, 3), e-mail: info@med-rf.ru

**Summary.** In this article it is shown that the group of people the same age there are different indicators of disease risk and functional disorders. This observation confirms the necessity of finding reliable biomarkers that will allow us to accurately characterize the complex mechanism of aging. The search of biomarkers is complicated by the biological peculiarities of each individual organism, an individual lifestyle, as well as taking various drugs. Thus, there is no single biomarker or "gold standard" for monitoring the success or the physiological process of aging. In this article the modern data about potential aging biomarkers and their role in physiological processes (physical activity, digestion, the function of the endocrine and immune systems, and others) that are violated in the course of aging. Special attention is paid to molecular biomarkers: mi RNA, bilirubin, end products of glycation and others.

**Key words:** biomarkers, aging, molecular biomarkers, biomarkers of aging, interleukins, cytokine status, molecular interaction, oxidative stress, glycation, telomere, RNA, molecular biology.

**Актуальность проблемы.** Старение – естественный мультифакторный процесс, который характеризуется накоплением дегенеративных процессов, возникающих в ответ на множественные изменения и повреждения молекулярных путей. Данные изменения и повреждения подвергают опасности нормальную функцию клеток и тканей нашего

организма [2,3]. Как таковой, процесс старения является абсолютным фактором риска практически для всех несвязанных между собой заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет и неврологические болезни. К механизмам, влияющим на процесс старения и развитие вышеуказанных заболеваний относят: повреждение структуры ДНК, изменения в генах и в экспрессии некодирующих миРНК, генотоксичность, оксидативный стресс и укорочение теломеров [1,2,3]. Несмотря на множество теорий, которые были предложены для объяснения феномена старения, ни одна не смогла полностью объяснить механизмы, которые приводят к старению на фундаментальном уровне. На самом деле, понимание процесса старения существенно улучшилось за последние годы. Это связано с тем, что современные знания опираются на данные, полученные от множества различных теорий старения [2,3]. Основываясь на главных выводах этих теорий, старение лучше всего описать как мультифакторный процесс, вовлекающий комплекс взаимодействий между биологическими и молекулярными механизмами. Достаточно сложно предположить существование единого набора биомаркеров, которые было бы легко выявить и применить для корректного измерения естественного процесса старения [2,3,6,10]. Однако, это остаётся важнейшей задачей для создания более точных анализов состояния здоровья в процессе старения и предугадывания нарушений на самых ранних этапах их развития, что подтверждает актуальность данной статьи.

**Цель исследования.** Изучить современный взгляд на биомаркеры старения, определить их роль как предикторов развития возраст - ассоциированных патологий.

#### **Материал и методы.**

Изучены литературные данные по поисковым словам – биомаркеры, старение, молекулярные биомаркеры, биомаркеры старения, интерлейкины, цитокиновый статус, молекулярное взаимодействие, оксидативный стресс, гликация, теломеры, РНК, молекулярная биология за 2014 – 2017 год в компьютерных базах данных, Ceeol, JSTOR, PubMed, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Scopus.

#### **Результаты и обсуждение.**

##### **Функциональные биомаркеры старения**

Не менее важно научиться определять оптимальное состояние здоровья для того или иного возраста пациентов. Возможность разделять нормальное биологическое старение от состояния, при котором здоровье наиболее подвержено риску – очень серьёзная задача, над которой сегодня ломают голову лучшие учёные мира. Тем не менее, существует ещё очень мало экспериментальных данных, которые бы освещали эту

тематику. На сегодняшний день нет «золотого стандарта» для измерения здорового процесса старения и единственного биомаркёра, который обладал бы высокой чувствительностью и специфичностью. Существует панель маркёров, которые характеризуют выживаемость, здоровье в пожилом возрасте, заболеваемость и потерю трудоспособности в зависимости от возраста (Табл.1) [2,3,6,10,16].

Таблица 1.

Обзор функциональных биомаркёров старения

Физическая функция и антропометрия		
	Ценность измерения	Прогнозирование исхода
Скорость ходьбы	Высокая	Смертность
Баланс в позе стоя	Высокая	Смертность
Сила хвата	Высокая	Сердечно-сосудистые патологии; Когнитивные нарушения; Смертность
Индекс массы тела	Высокая	Сердечно-сосудистые патологии; Снижение когнитивной функции, Смертность
Объём талии	Высокая	Сердечно-сосудистые патологии
Мышечная масса	Высокая	Смертность

**Биомаркеры старения в крови**

Большинство биомаркёров в образцах крови позволяют судить о функции сердечно-сосудистой системы, метаболизме глюкозы, воспалении, состоянии пищеварительного тракта, эндокринологических и гематологических аспектах. Также существует много не до конца изученных биомаркёров воспаления и гемостаза, по которым оценивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в процессе старения. Систематические обзоры и метаанализы доказывают, что липидный профиль (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и концентрация триглицеридов) является надёжным предиктором смертности и снижения устойчивости к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (Табл.2) [7,8,10].

Таблица 2.

Биомаркеры старения в крови

Маркёры крови		
	Ценность	Прогнозирование исхода

	измерения	
Воспаление IL-6, TNF-а, С-реактивный белок	Высокая	Смертность
Обширный анализ маркёров воспаления	Умеренная	Смертность
Метаболизм глюкозы: HbA1c, глюкоза плазмы	Умеренная	Смертность, Сердечно-сосудистые патологии
Адипокины	Умеренная	Смертность (средний уровень достоверности), снижение устойчивости к заболеваниям
Гормоны щитовидной железы	Умеренная	Смертность/заболеваемость (средний уровень достоверности)
Витамин D	Низкая	Смертность/множественные когнитивные нарушения
N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид, Тропонин	Умеренная	Смертность/множественные когнитивные нарушения

Среди наиболее изученных иммунологических аспектов старения, стоит отметить увеличение в количестве пептидных биомаркёров воспаления (интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и С-реактивный белок (CRP)). Перечисленные маркёры имеют общесобирательное название – инфламэйджинг (inflammaging). Высокие концентрации IL-1, IL-6 и TNF $\alpha$  ассоциируются с пониженной силой хвата и замедлением обычной скорости ходьбы у пожилых людей. Такая связь характеризует зависимость между иммунной системой и функциональным статусом в пожилом возрасте. CRP, IL-1 и IL-6 являются надёжными предикторами смертности в процессе старения организма [7,10,16].

Измерения воспалительных маркёров проводилось так же у долгожителей, у которых наблюдалось снижение признаков инфламэйджинга. Хотя воспалительные пептиды долгожителей отсутствуют или их количество значительно снижено по сравнению с молодыми людьми, отмечается существенное увеличение в уровне противовоспалительных цитокинов, например, IL-10. Нам ещё предстоит разобраться в сложном механизме взаимодействия между цитокинами, иммунной системой и соответствующими

органами-мишенями. Очевидно, что эти воспалительные маркёры обладают множеством нестандартных функций, включая влияние на метаболические процессы. Представления о новых функциях данных маркёров выходят за рамки нашего классического представления об их исключительной роли в воспалительных реакциях [2,3,11,16].

Старение ассоциируется с нарушениями метаболической и гормональной функции организма. К данным нарушениям относятся изменения в экспрессии клеточных рецепторов инсулина и транспортёров глюкозы в тканях-мишенях. В этих тканях наблюдаются соответствующие изменения в метаболизме углеводов, включая снижение окисления глюкозы. Данные нарушения ведут к снижению толерантности к глюкозе и, как следствие, к высоким показателям уровня глюкозы в крови при тестировании. Существует несколько методов измерения толерантности к глюкозе, которые также используются для диагностики СД: определение уровня глюкозы в крови натощак и после еды, показатели гликированного гемоглобина (определяет концентрацию глюкозы за последние пару месяцев, предложен в качестве возможного индикатора метаболизма глюкоза). Недавно было доказано, что такие маркёры, как гематокрит, уровень гемоглобина и количество эритроцитов коррелируют с высокими шансами неблагоприятного прогноза по состоянию здоровья, в частности, с развитием когнитивных нарушений, потери трудоспособности и смертности [2,3,6,10].

Хорошо изучены изменения в эндокринной системе, происходящие с возрастом. В частности, снижение половых гормонов – эстрогенов и прогестеронов, возникающее из-за менопаузы и андропаузы и снижения продукции гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (соматопауза). Недавно открытые адипокины, как адипонектин, грелин, лептин и висфатин являются ключевыми регуляторами воспаления, а также центральных функций, как регуляция аппетита. Изменения в уровне сывороточного адипокина связывают с повышенными рисками ожирения и метаболического синдрома. Примечательно, что концентрация адипонектина меняется с возрастом и связана с изменениями статуса здоровья по мере старения. Тем не менее, дальнейшие исследования для полного понимания ассоциации между процессом старения и адипокинами продолжаются. Другие маркёры гормональной системы, включая тиреотропный гормон (TSH), свободный тироксин (FT4) и трийодтиронин (FT3), также тестировались с целью связать их с прогнозами по состоянию здоровья при старении. Однако, только низкие уровни FT3 были ассоциированы с повышенным риском снижения устойчивости к заболеваниям и смертностью. Данная информация подтверждается другими исследованиями, которые изучали группу пожилых людей. В данной группе

обнаружилась связь между низким содержанием FT3 в сыворотке и ухудшением показателей физической и мышечной активности и увеличением риска развития заболеваний и смертности [6,10].

Несмотря на очевидную актуальность многих из перечисленных маркёров крови, количество данных, которые бы с точностью определяли их прогностическую значимость при нарушениях состояния здоровья довольно скудное. Однако, существует множество доказательств того, что если удастся определиться с нормальными показателями в зависимости от возраста пациентов, своевременный анализ биомаркёров крови станет рутинной методикой в гериатрии.

### **Роль молекулярных биомаркеров в процессе старения**

На сегодняшний день хорошо известна классическая теория старения у людей. В её основе лежит прямая зависимость между возрастом и накоплением в клетках активных форм кислорода (ROS), поврежденных участков ДНК, нарушением функций митохондрий, ослаблением антиоксидантных механизмов защиты и укорочением теломераз. Как правило, многие из перечисленных биомаркёров увеличиваются до определённого возраста, который совпадает со статистическим показателем средней продолжительности жизни. Однако, после достижения этого показателя было описано возникновение эффекта «плато» или даже уменьшение уровня некоторых из вышеупомянутых биомаркёров [2,3,6].

На основе свободно-радикальной теории старения, было принято, что концентрация активных форм кислорода, синтезированных митохондриями, накапливается на протяжении всей жизни человека и приводит к возникновению хронического оксидативного стресса в пожилом возрасте. Антиоксидантные механизмы защиты и репарационная функция ДНК значительно ухудшаются по мере старения организма. Накопление повреждений в структуре ДНК рассматривается как процесс, возникающий в ответ на старение организма. С возрастом происходит нарушение стабильности в структуре ДНК, что повышает частоту цитогенетических изменений и приводит к развитию таких заболеваний как: инсулиннезависимый сахарный диабет, рак, сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. Однако, после линейного увеличения числа поврежденных участков ДНК до возраста 60-70 лет, этот показатель достигает отметки «плато» и начинает уменьшаться после 85 лет. Также стоит отдельно упомянуть роль теломеров, которые выполняют защитную функцию и находятся на концах хромосом. Чем длиннее теломеры и выше теломеразная активность, тем

стабильнее геном, сохраннее целостность ДНК и благоприятнее прогноз в отношении процесса старения [12].

Примечательным представляется открытие, утверждающее, что укорочение теломеров коррелирует с состоянием здоровья у людей и тот факт, что длина теломер может изменяться под действиями факторов окружающей среды, повысили спрос на создание точных методы диагностики для определения длины теломеров. Серьезным подтверждением основополагающей роли укорочения теломер в старении человека служат исследования клеток людей, страдающих прогериями – очень редкими болезнями преждевременного старения. К прогериям относят: синдром Хатчинсона-Гилфорда, синдром Вернера и синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия). Патогенез всех этих болезней разный, но во всех случаях теломеры в клетках таких больных оказались с рождения, либо в первые годы жизни, резко укороченными (в разной степени при разных формах прогерий) [17].

«Нормальный» процесс старения и развитие хронических заболеваний сопровождаются увеличением поврежденных участков ДНК, хромосомными абберациями и укорочением теломеров. Важно отметить, что люди, превышающие отметку средней продолжительности жизни и, в особенности, лица 90-99 лет; 100-109 лет; 110 лет и старше (долгожители), демонстрируют иную картину развития заболеваний по сравнению с изучаемой когортой (до 60-70 лет). Более того, всё больше данных свидетельствуют о том, что показатели стабильности хромосом, активности механизмов репарации ДНК и антиоксидантных механизмов защиты у лиц старше 85 лет сопоставимы с аналогичными показателями в молодом организме [13].

Таким образом, долгожители опровергают классические теории старения, которые гласят о прямой корреляции между процессом старения организма и накоплением повреждений в структуре ДНК, геномной нестабильностью и укорочением теломеров. Напротив, у данных лиц наблюдаются: высокая способность системы механизмов репарации ДНК и теломеразная активность, которые можно даже сопоставить с аналогичными показателями у молодых людей. Является ли этот феномен следствием влияния наследственных факторов или здорового образа жизни на внутриклеточные процессы, ещё предстоит узнать. В заключении можно сделать вывод, что такие параметры, как целостность структуры ДНК, стабильность генома, антиоксидантные механизмы защиты или длина теломеров, основываясь на вышеперечисленных доказательствах, не подходят для роли биомаркёров процесса старения.

### Новые биомаркеры старения

Конечные продукты гликации (AGEs) –потенциальные биомаркёры здорового процесса старения. Белковые модификации образующиеся после неферментативного гликирования – это нормальные посттрансляционные изменения, возникающие в ответ на взаимодействие между глюкозой и белковыми аминогруппами. Данный механизм известен так же как «Реакция Майяра» и приводит к образованию конечных продуктов гликации. Примечательно, что конечные продукты гликации таких долго живущих белков как коллаген накапливаются при нормальном процессе старения. При накоплении, они могут непосредственно сами участвовать в развитии ССЗ, заболеваний почек и нейродегенеративных изменений, либо делают это опосредованно - через взаимодействия со своими специфическими AGE-рецепторами [4].

Гликирование (неферментативное гликозилирование, реакция Майяра) – процесс взаимодействия сахаров с белками или липопротеинами, которое приводит к образованию конечных продуктов гликирования (КПГ; AGEs). Данные продукты могут служить фактором развития множества дегенеративных заболеваний, таких как атеросклероз, хроническая почечная недостаточность и болезнь Альцгеймера, а также играют ключевую роль в процессе старения [20].

КПГ влияют практически на все виды клеток в организме и рассматриваются как один из факторов развития хронических заболеваний в процессе старения. Считается, что конечные продукты гликирования также играют важную роль в возникновении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при СД II типа [4,20].

При влиянии определённых патологических условий, например, под действием оксидативного стресса, у пациентов с гипергликемией и гиперлипидемией процесс образования конечных продуктов гликирования может значительно превышать допустимый уровень. Также известно, что КПГ выступают в роли провоспалительных медиаторов при гестационном сахарном диабете [4,12,20].

Образование и накопление конечных продуктов гликирования (AGEs) запускает механизмы развития заболеваний, связанных с процессом старения. КПГ инициируют внутриклеточные повреждения путём образования поперечных (межмолекулярных) связей (cross linking) и вызывают апоптоз. КПГ образуют фотосенсибилизаторы в хрусталике глаза, что объясняет их участие в развитии катаракты. Пониженная функция мышечной ткани также ассоциирована с КПГ [14].

Кислород является важной молекулой для синтеза биологически активных веществ, например, гормонов и АТФ. Кислород активирует множество внутриклеточных



ферментов, вовлекая их в различные функции жизнедеятельности клетки. Несмотря на то, что кислород является необходимым элементом нормальной жизнедеятельности клетки, активные формы кислорода (АФК; ROS) иногда повреждают такие внутриклеточные молекулы, как ДНК и белки. Этот процесс называется оксидативным стрессом. АФК являются результатом метаболизма, ионизирующей радиации и канцерогенов, которые непосредственно взаимодействуют со структурой ДНК и приводят к её повреждению. В процессе метаболизма, небольшая часть кислорода преобразуется в супероксид анионы (высокотоксичные кислородные радикалы) из-за потери одного электрона; супероксид анион затем последовательно превращается в кислород и в пероксид водорода при помощи супероксиддисмутазы (SOD). Пероксид водорода восстанавливается до воды при помощи каталазы или глутатионпероксидазы. Однако, если ферменты не справляются со своей функцией, ионы железа(II) окисляются пероксидом водорода, что приводит к образованию крайне реактивного гидроксильного радикала и вызывает разрушение многих органических веществ клетки (реакция Фентона). Гидроксильный радикал также образуется под воздействием УФ облучения или ионизирующей радиации на организм. Гидроксильный радикал взаимодействует с липидами, образуя липидный пероксид. Оксид азота, также известный как эндотелиальный фактор релаксации (EDRF), образуется при помощи NO синтетазы. Оксид азота и супероксид аниона могут взаимодействовать с образованием цитотоксичного пироксинитрита [5,12,15].

Оксид азота (NO) также известен как эндотелиальный фактор релаксации и антиагрегатное вещество. Он играет роль нейротрансмиттера у нейтрофилов и цитотоксического вещества в активированных макрофагах. NO взаимодействует с супероксид анионом с образованием высокотоксичного пироксинитрита. Скорость реакции между оксидом азота и супероксид анионом превышает взаимодействие последнего с супероксиддисмутазой в 3 раза. Главная роль NO - активация гуанилатциклазы. В связи с тем, что NO является свободным радикалом, он проявляет высокую нестабильность. Все метаболиты NO обладают отличительной активностью [5].

Металлотионеины (MTs) – низкомолекулярные белки богатые цистеином. Их функция значительно снижена у пожилых людей. Металлотионеины играют жизненно-важную роль в цинковой регуляции транскрипции генов, ответственных за рост, пролиферацию, дифференцировку множества клеток, а также за развитие ключевых молекулярных путей, активизирующихся при нервной деятельности. Есть экспериментальные доказательства того, что защитные механизмы, инициированные металлотионеинами, активизируются по мере старения мозга и приводят к смягчению

последствий оксидативного и нитративного стресса. Металлотионеины могут также выступать в роли акцепторов свободных радикалов и ингибировать формирование телец Чарноли (Charnoly body), таким образом сохраняя защитную функцию митохондрий и их положительное влияние на защиту нервных клеток в процессе старения головного мозга [19].

МикроРНК (миРНК) - одноцепочечные некодирующие молекулы РНК, состоящие из 21-23 нуклеотидов, которые регулируют огромный спектр биологических процессов, также рассматриваются в качестве маркёров старения. Интересно, что миРНК представляют стабильные молекулы даже в сыворотке/плазме, что делает их идеальными маркёрами для использования в клинической практике. Детальное изучение данных молекул позволило выявить корреляцию между старением и ухудшением здоровья. В частности, при изучении миРНК удалось дифференцировать начальную стадию болезни Альцгеймера и острых когнитивных нарушений от молекулярных процессов, протекающих у здоровых людей. МикроРНК также могут служить в качестве циркулирующих биомаркёров старения сердечно-сосудистой системы и других нарушений. В дальнейших исследованиях предстоит изучить чувствительность и специфичность миРНК для того, чтобы научиться различать нормальный процесс старения от патологического [9,18].

### **Заключение**

Учитывая сложность и многообразие биологических и молекулярных механизмов старения, не существует единственного биомаркёра, по которому можно было бы судить о физиологическом процессе старения. Полагаясь на имеющиеся данные, становится очевидным, что в будущем предстоит разработать новые методики для определения молекулярных изменений, происходящих при старении. Они должны стать гораздо более информативными, чем существующие на сегодняшний день липидные, пептидные и гормональные биомаркёры крови, которые рутинно анализируют в клинической практике. Очень часто недооценивается высокая информативность этих методов при сочетании с хорошо изученными маркёрами физических и функциональных параметров.

На сегодняшний день тестируется огромное множество новых биомаркёров, с использованием самых передовых технологий. В перспективе это позволит детальнее изучить нарушения на молекулярном уровне и объяснить последующие изменения, возникающие в клетке. В связи с востребованностью изучения информативных биомаркёров старения, с каждым годом растёт количество потенциальных кандидатов на проведение молекулярно-генетических исследований. Как ожидается, при помощи

метабономики, протеомики и геномики, удастся собрать воедино все необходимые знания и выбрать новые высокоинформативные биомаркёры старения. Однако, чтобы окончательно доказать неэффективность классических методов для определения состояния здоровья в процессе старения, может потребоваться дополнительное время. В ближайшем будущем нам предстоит выяснить, какие именно маркёры получают статус «надёжных предикторов» биологически нормального процесса старения и помогут выявить оптимальный метод определения состояния здоровья пациентов, связанного со старением.

#### Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Варавина Л.Ю., Кривецкий В.В. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения// Медицина и здравоохранение.- 2013- №3(17) -с.37-39.
2. Кветной И.М., Пальцев М.А. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии/ М.А.Пальцев -СПб: Санкт-петербург «Наука», 2012- 462 с.
3. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Трофимов А.В., Полякова В.О., Севастьянова Н.Н., Кветной И.М. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения. // Успехи современной биологии. - 2011. - Т. 131, No 2. - С. 115-121.
4. Ashraf J, Ahmad S, Choi I. Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches// IUBMB Life.- 2015- №67(12)- p. 897-913
5. Avdagić N, Zaćiragić A, Babić N. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease// Bosn J Basic Med Sci. -2013 - №13(1)-p.5-9.
6. Barnes P. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly// Eur Respir J. -2015 - №45(3)-p. 790-806
7. Baylis D, Bartlett D, Patel H, Roberts H. Understanding how we age: insights into inflammaging// Longev Healthspan.- 2013-№2(1)-p.8.
8. Brauner H., Lüthje P., Grünler J. Markers of innate immune activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the effect of the anti-oxidant coenzyme Q10 on inflammatory activity// Clin Exp Immunol. – 2014- №177(2)-p.478-482.
9. Buermans H, Ariyurek Y, Van Ommen G. New methods for next generation sequencing based microRNA expression profiling// BMC Genomics-№ 11- 716 p.

10. DiMaria-Ghalili R.A., Sullivan-Marx E.M. Inflammation, functional status, and weight loss during recovery from cardiac surgery in older adults: a pilot study//Biol Res Nurs. - 2014- №16(3)-p.344-352.
11. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases// J Gerontol A Biol Sci Med Sci.- 2014 -№69 (1)-p.4-9.
12. Frijhoff J, Winyard P, Zarkovic N. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress// Antioxid Redox Signal.- 2015- №23(14)-p.1144-1170.
13. Hohensinner P.J., Goronzy J.J., Weyand C.M. Telomere Dysfunction, autoimmunity and aging// Aging Dis. -2011-№ 2(6)-p. 524-537.
14. Jahan H, Choudhary M. Glycation, carbonyl stress and AGEs inhibitors: a patent review// Expert Opin Ther Pat.- 2015-№25(11)- p. 1267-1284.
15. Martin D, Grocott M. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia// Crit Care Med.- 2013- №41(2)-p.423-432
16. Minciullo P, Catalano A, Mandraffino G. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity.// Arch Immunol Ther Exp (Warsz).- 2016 -№64(2)-p.111-126.
17. Neumann A.A., Watson C.M., Noble J.R., Pickett H.A., Reddel R.R. Alternative lengthening of telomeres in normal mammalian somatic cells//Genes Dev.-2013-№ 27(1)-p.18-23.
18. Pashkovskiy P., Ryazansky S. Biogenesis, evolution, and functions of plant microRNAs// Genetics.- 2013-№13(5)-p.1156-1159.
19. Thirumoorthy N, Shyam Sunder A, Manisenthil Kumar K. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology//World J Surg Oncol -2011- № 9-p. 54-62.
20. Xue J, Ray R, Singer D, Böhme D. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) specifically recognizes methylglyoxal-derived AGEs// Biochemistry.- 2014- №53(20)-p. 3327-3335.

### References

1. Il'nicki A.N., Prashchayeu K.I., Varavina L.Ju., Kriveckij V.V. Starcheskaja astenija (frailty): oksidativnye i nejroimmunojendokrinnye izmeneniya// Medicina i zdravoohranenie.- 2013- №3(17) -s.37-39.
2. Kvetnoj I.M., Pal'cev M.A. Nejroimmunojendokrinnye mehanizmy starenija i vozrastnoj patologii/ M.A.Pal'cev -Spb: Sankt-peterburg «Nauka», 2012- 462 c.

3. Havinson V.H., Lin'kova N.S., Trofimov A.V., Poljakova V.O., Sevast'janova N.N., Kvetnoj I.M. Morfofunkcional'nye osnovy peptidnoj reguljacji starenija. // Uspehi sovremennoj biologii. - 2011. - T. 131, No 2. - S. 115-121.
4. Ashraf J, Ahmad S, Choi I. Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches// IUBMB Life.- 2015- №67(12)- p. 897-913
5. Avdagić N, Zaćiragić A, Babić N. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease// Bosn J Basic Med Sci. -2013 - №13(1)-p.5-9.
6. Barnes P. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly// Eur Respir J. -2015 - №45(3)-p. 790-806
7. Baylis D, Bartlett D, Patel H, Roberts H. Understanding how we age: insights into inflammaging// Longev Healthspan.- 2013-№2(1)-p.8.
8. Brauner H., Lüthje P., Grünler J. Markers of innate immune activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the effect of the anti-oxidant coenzyme Q10 on inflammatory activity// Clin Exp Immunol. – 2014- №177(2)-p.478-482.
9. Buermans H, Ariyurek Y, Van Ommen G. New methods for next generation sequencing based microRNA expression profiling// BMC Genomics-№ 11- 716 p.
10. DiMaria-Ghalili R.A., Sullivan-Marx E.M. Inflammation, functional status, and weight loss during recovery from cardiac surgery in older adults: a pilot study//Biol Res Nurs. - 2014- №16(3)-p.344-352.
11. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases// J Gerontol A Biol Sci Med Sci.- 2014 -№69 (1)-p.4-9.
12. Frijhoff J, Winyard P, Zarkovic N. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress// Antioxid Redox Signal.- 2015- №23(14)-p.1144-1170.
13. Hohensinner P.J., Goronzy J.J., Weyand C.M. Telomere Dysfunction, autoimmunity and aging// Aging Dis. -2011-№ 2(6)-p. 524-537.
14. Jahan H, Choudhary M. Glycation, carbonyl stress and AGEs inhibitors: a patent review// Expert Opin Ther Pat.- 2015-№25(11)- p. 1267-1284.
15. Martin D, Grocott M. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia// Crit Care Med.- 2013- №41(2)-p.423-432
16. Minciullo P, Catalano A, Mandraffino G. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity.// Arch Immunol Ther Exp (Warsz).- 2016 -№64(2)- p.111-126.

17. Neumann A.A., Watson C.M., Noble J.R., Pickett H.A., Reddel R.R. Alternative lengthening of telomeres in normal mammalian somatic cells//Genes Dev.-2013-№ 27(1)-p.18-23.
18. Pashkovskiy P., Ryazansky S. Biogenesis, evolution, and functions of plant microRNAs// Genetics.- 2013-№13(5)-p.1156-1159.
19. Thirumoorthy N, Shyam Sunder A, Manisenthil Kumar K. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology//World J Surg Oncol -2011- № 9-p. 54-62.
20. Xue J, Ray R, Singer D, Böhme D. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) specifically recognizes methylglyoxal-derived AGEs// Biochemistry.- 2014- №53(20)- p. 3327-3335.