



[Старение \(Олбани, штат Нью-Йорк\)](#), 2022 31 января; 14(2): 530–543.

PMCID: PMC8833115

Опубликовано в сети 28 января 2022 г. doi: [10.18632/aging.203859](https://doi.org/10.18632/aging.203859)

Отчет о совещании: исследования старения и открытие лекарств

[Эстер Мерон](#), ^{1, *} [Мария Тайсен](#), ^{1, *} [Сюзанна Анджели](#), ² [Адам Антеби](#), ³ [Нир Барзилай](#), ^{4, 5} [Джозеф А. Баур](#), ⁶ [Саймон Беккер-Йенсен](#), ¹ [Мария Биркисдоттир](#), ^{7, 8} [Эвелин Бишоф](#), ⁹ [Йенс Брюнинг](#), ¹⁰ [Энн Брюне](#), ¹¹ [Эбигейл Бухвальтер](#), ¹² [Филипе Кабрейро](#), ^{13, 14} [Шицин Кай](#), ¹⁵ [Брайан Х. Чен](#), ^{16, 17} [Мария Ермолаева](#), ¹⁸ [Коллин Ю. Эвальд](#), ¹⁹ [Луиджи Ферруччи](#), ²⁰ [Мария Каролина Флориан](#), ²¹ [Кристен Фортни](#), ²² [Адам Фройнд](#), ²³ [Анастасия Георгиевская](#), ²⁴ [Вадим Н. Гладышев](#), ²⁵ [Дэвид Гласс](#), ²⁶ [Тайлер Голато](#), ²⁷ [Вера Горбунова](#), ²⁸ [Ян Хёджимакерс](#), ²⁹ [Рикельт Х. Хауткупер](#), ³⁰ [Сибилла Ягер](#), ³¹ [Франк Якш](#), ³² [Жорж Янсенс](#), ³⁰ [Мартин Борх-Дженсен](#), ³³ [Мэтт Кэберляйн](#), ³⁴ [Жерар Карсенти](#), ³⁵ [Питер де Кейзер](#), ³⁶ [Брайан Кеннеди](#), ^{2, 37, 38} [Джеймс Л. Киркланд](#), ³⁹ [Майкл Кьер](#), ⁴⁰ [Гвидо Кремер](#), ⁴¹ [Кай-Фу Ли](#), ⁴² [Жан-Марк Леметр](#), ⁴³ [Дэвид Лиаскос](#), ⁴⁴ [Вальтер Д. Лонго](#), ⁴⁵ [Ю-Суан Лу](#), ³ [Майкл Р. Макартур](#), ⁴⁶ [Андреа Б. Майер](#), ^{38, 47, 48} [Кристина Манаканатас](#), ⁴⁹ [Сара Дж. Митчелл](#), ⁴⁶ [Алексей Москалев](#), ^{50, 51} [Лаура Нидернхофер](#), ⁵² [Иван Озеров](#), ⁵³ [Линда Партридж](#), ³ [Эммануэль Пассеге](#), ⁵⁴ [Майкл А. Петр](#), ^{1, 55} [Джеймс Пейер](#), ⁵⁶ [Дина Раденкович](#), ⁵⁷ [Томас А. Рандо](#), ⁵⁸ [Суреш Раттан](#), ⁵⁹ [Кристиан Г. Ридель](#), ⁶⁰ [Ленхард Рудольф](#), ¹⁸ [Руиксу Ай](#), ⁶¹ [Мануэль Серрано](#), ⁶² [Бьорн Шумахер](#), ¹⁴ [Дэвид А. Синклер](#), ⁶³ [Райан Смит](#), ⁶⁴ [Юсин Су](#), ⁶⁵ [Пэм Тауб](#), ⁶⁶ [Александр Трапп](#), ²⁵ [Анн-Ульрике Тренделенбург](#), ⁶⁷ [Дарио Риккардо Валенсано](#), ^{3, 18} [Крис Вербург](#), ⁶⁸ [Эрик Вердин](#), ² [Ян Вийг](#), ⁴ [Руди Г. Дж. Вестендорп](#), ⁶⁹ [Алессандра Зонари](#), ⁷⁰ [Даниэла Бакула](#), ¹ [Алекс Жаворонков](#), ⁵³ года и [Мортен Шейбай-Кнудсен](#), ¹ ☒ ☒

Абстрактный

Старение является самым большим фактором риска для большинства хронических заболеваний и, таким образом, представляет большой социально-экономический интерес для постоянно стареющего общества. Следовательно, область исследований старения расширяется наряду с растущим вниманием промышленности и инвесторов к исследованиям старения. Восьмое ежегодное собрание по исследованиям старения и открытию лекарств (ARDD) в этом году было организовано как гибридное собрание с 30 августа по 3 сентября 2021 года, в котором приняли участие более 130 участников на месте в Церемониальном зале Копенгагенского университета, Дания, и 1800 участников онлайн. Конференция состояла из презентаций 75 докладчиков, посвященных новым исследованиям в таких темах, как механизмы старения и способы их модулирования, а также использование ИИ и новых стандартов практики в исследованиях старения. В этом году,

Ключевые слова: старение, открытие лекарств, конференция, ИИ, долголетие .

ВВЕДЕНИЕ

По мере старения населения мира потребность в более глубоком понимании здорового старения становится все более важной. В последние годы встреча «Исследования старения и открытие лекарств» (ARDD) собрала вместе экспертов из разных секторов, тем самым предоставив исследователям и представителям отрасли платформу для обмена идеями, мыслями и опытом, а также для развития сотрудничества. В этом году 8-я конференция ARDD, организованная Мортеном Шейбай-Кнудсенем, Копенгагенский университет, Алексом Жаворонковым, Insilico Medicine и Даниэлой Бакулой, Копенгагенский университет, прошла в Копенгагене, Дания, с 30 августа по 3 сентября 2021 года. На встрече были представлены презентации от 75 ведущих мировых экспертов по проблемам старения с участием более 2000 человек, присутствовавших лично или виртуально, а также Семинар по медицине долголетия и панельная сессия венчурных капиталистов. В качестве новой инициативы в этом году была запущена программа Inspire Longevity, цель которой — вдохновить молодых студентов на участие в исследованиях долголетия.

Этот отчет охватывает множество интересных областей исследований, представленных на конференции, начиная от путей поддержания клеток и способов их модулирования для обеспечения здорового старения, новых взглядов на омоложение стволовыми клетками и сенотерапевтических средств до новых модельных систем при старении. В нем рассматриваются многочисленные достижения в области искусственного интеллекта и часов старения, а также инновации в открытии лекарств от доклинических до клинических исследований.

Возрастной контроль процессов поддержания клеток

Понимание процессов поддержания клеток, таких как регуляция стабильности генома и протеостаз, является важной областью исследований старения [1]. С возрастом происходит накопление соматических мутаций, известных как соматический мозаицизм, что создает мутационную нагрузку, которая может привести к снижению стабильности транскрипции. Ян Вийг из Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна, США, представил новые достижения в области секвенирования отдельных клеток и мультиомики, которые позволяют изучать мутации *de novo*, ведущие к соматическому мозаицизму [2]. Бьорн Шумахер из Кёльнского университета (Германия) назвал повреждение ДНК основной причиной старения. Расширяя взаимосвязь между поддержанием зародышевой линии и соматических клеток, он показал, что повреждение ДНК индуцирует H3K4me2 у *C. elegans* способствует восстановлению биосинтеза белка и гомеостаза, тем самым связывая репарацию ДНК и гомеостаз белка [3]. Примечательно, что существует также корреляция между точностью белков и продолжительностью жизни у разных организмов. Филипе Кабрейро из Имперского колледжа Лондона, Великобритания, и Кельнского университета, Германия, обнаружили, что мутация рибосомного белка S23 (RPS23) K60R является мутантной с повышенной точностью. Мутация RPS23 K60R приводит к повышению точности трансляции, термоустойчивости и увеличению продолжительности жизни у *S. pombe*, *C. elegans* и *D. melanogaster* без снижения трансляции, что делает точность трансляции потенциальной терапевтической мишенью [4]. Примечательно, что стабильность белков меняется в зависимости от тканей с возрастом, независимо от скорости пролиферации клеток, что предполагает общую и уникальную уязвимость белков к старению в разных тканях, как показано Abigail Buchwalter, Калифорнийский университет, США [5].

Пути долголетия

Клеточные пути, связанные с увеличением продолжительности жизни, широко изучались в течение многих лет. Следовательно, было показано, что препараты, воздействующие на эти пути, оказывают положительное влияние на продолжительность жизни различных модельных организмов.

Известно, что рапамицин увеличивает продолжительность жизни организмов, действуя через mTOR. Линда Партридж, Институт биологии старения им. Макса Планка, Германия, подчеркнула важность гомеостаза кишечника и старения. Их исследование показало, что краткосрочное и раннее лечение рапамицином увеличивает продолжительность жизни *D. melanogaster* столько же, сколько при длительном лечении рапамицином. Кратковременное лечение рапамицином вызывало долгосрочное усиление аутофагии, снижение патологии кишечника мух. Точно так же краткосрочное лечение рапамицином у мышей вызывало снижение кишечной патологии на срок до 6 месяцев после лечения рапамицином (неопубликованные данные). Кроме того, существует нетрадиционная ось TORC1-гистонов, специфичная для пола кишечника, которая раскрывает новый аспект увеличения продолжительности жизни с помощью рапамицина, как показано Ю-Суан Лу из Института биологии старения им. Макса Планка, Германия. Наблюдаемые половые различия и возможные другие нетрадиционные пути должны быть учтены до начала лечения рапамицином [6].

Еще одним хорошо изученным механизмом старения является метаболизм никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и снижение уровня НАД в зависимости от возраста. Джозеф А. Баур, Пенсильванский университет, США, показал, что митохондриальный белок SLC25A51 является переносчиком, модулирующим транспорт НАД в митохондрии. Скрининг лекарств на основе ИИ показал многообещающие результаты, что этот транспортер можно модулировать и в будущем он станет новым способом предотвращения возрастного снижения НАД [7]. Традиционно путь НАД модулировали добавлением предшественников НАД, таких как никотинамидрибозид (NR). Фрэнк Якш из ChromaDex Corp. предположил, что добавки NR могут быть потенциальным средством лечения орфанных заболеваний, характеризующихся повреждением ДНК и митохондриальной дисфункцией, что было продемонстрировано в доклинических моделях. В настоящее время в клинических исследованиях изучаются потенциальные эффекты добавок NR [8 , 9]. Однако группа Riekelt Houtkooper, Amsterdam UMC, Нидерланды, указывает на то, что предшественники NAD⁺ продемонстрировали ограниченную трансляционную способность в испытаниях на людях, и вместо этого охарактеризовала новый восстановленный предшественник NAD⁺, NMN. NMN повышает уровень NAD⁺ в большей степени, чем традиционные предшественники NR и NMN, и поддерживает повышенный уровень NAD⁺ у мышей. [10].

Старение мозга связано с ухудшением поведения и может быть улучшено за счет повышения уровня нейротрансмиттеров. Shiqing Cai, Институт неврологии, Китай, использовал полногеномный скрининг РНК у *C. elegans* и обнаружил, что сверхэкспрессия двух эпигенетических регуляторов BAZ2B и EHMT1 может вызывать снижение уровня серотонина и дофамина и снижение митохондриальной функции. Кроме того, экспрессия обоих генов положительно коррелирует с прогрессированием болезни Альцгеймера и, следовательно, является потенциальными новыми генами-мишенями против старения [11]. Другой многообещающей мишенью против старения является пора перехода митохондриальной проницаемости (mPTP), которая увеличивается с возрастом и возрастными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и ишемические/реперфузионные повреждения. OSCP, субъединица F-АТФ-синтазы, является важным регулятором mPTP, и

потеря OSCP приводит к уменьшению продолжительности жизни у *C. elegans* и инициации неадаптивного ответа митохондриальных развернутых белков (UPR^{mt}). Таким образом, mPTP/UPR^{mt} может быть фактором старения и связанных с возрастом заболеваний, как показала Сюзанна Анджели, Buck Institute for Research on Aging, USA [12].

Коллин Эвальд из ETH Zurich, Швейцария, предложил гомеостаз внеклеточного матрикса как новый путь долголетия, который высоко консервативен среди видов. Таким образом, добавки с компонентами внеклеточного матрикса, которые хорошо известны и безопасны, могут быть использованы в качестве потенциальной таблетки долголетия [13]. Рассматривая гомеостаз сероводорода (HSO), Алексей Москалев, Российская академия наук, Россия, обнаружил, что его нарушение связано со старением и, следовательно, является потенциальной мишенью для геротерапии. Он показал, что комбинированные генетические и терапевтические вмешательства в метаболизм HSO приводят к положительным эффектам продукции HSO и увеличению продолжительности жизни и здоровья у *D. melanogaster* наряду с устойчивостью к стрессу [14]. Другой новый механизм регуляции гомеостаза на эмбриональном уровне связан с адреналовым стероидогенезом. Джерард Карсенти, Колумбийский университет, США, показал, что эмбриональный остеокальцин определяет развитие надпочечников. В результате эмбриональный, но не постнатальный остеокальцин необходим для пожизненного поддержания гомеостаза всего организма посредством регуляции артериального давления и электролитного обмена. В этом качестве эмбриональный остеокальцин определяет здоровое старение [15]. Адам Антеби, Институт биологии старения Макса Планка, Германия, представил свое последнее исследование, в котором они использовали метаболическое профилирование долгоживущих *C. elegans* штаммов и определил цикл фолиевой кислоты/метионина как точку схождения путей старения. Это объясняет, как отдельные гены или метаболиты могут регулировать продолжительность жизни несколькими путями [16].

В связи с высокой корреляцией между возрастом и риском смерти, связанной с COVID-19, появляются новые исследования путей старения. Было замечено, что передача сигналов активина увеличивается с возрастом и особенно повышена у пациентов с синдромом острого респираторного заболевания (ОРДС) и в связи с COVID-19. Дэвид Гласс, Regeneron, США, показал, что выработка активина А может стимулироваться цитокиновым штормом и наблюдается у наиболее тяжелых пациентов с COVID-19. Таким образом, активин А может быть биомаркером повышенного риска ОРДС у пациентов с COVID-19. Однако активин А также связан со снижением вирусной нагрузки в клеточной культуре и, следовательно, является проблематичной терапевтической мишенью [17].

Клеточный стресс и старение

Рассматривая старение как прогрессирующую потерю здоровья, лечение должно быть сосредоточено на лекарствах для здоровья, а не *против* болезней, заявил Суреш Раттан, Орхусский университет, Дания. В этом контексте он выделил гормезис биологической реакции и то, как индукция стресса может усиливать адаптивные реакции, а также то, как горметины в различных формах способствуют общему здоровью [18]. Michael Kjær, Университет Копенгагена, Дания, подробно остановился на физических упражнениях. Исследование его группы показало, что пожизненные тренировки на выносливость приводят к увеличению мышечной массы и силы у пожилых людей. Улучшение мышечной функции, возможно, вызвано усилением мышечного роста и противовоспалительным эффектом физической тренировки. Примечательно, что эти улучшения мышц могут быть достигнуты, даже если

тренировки начинаются в пожилом возрасте, хотя степень улучшения уменьшается с возрастом [19]. Во время различных стрессовых состояний, таких как тренировки на выносливость, клетки адаптируются с помощью различных сигнальных путей. Одним из сигнальных путей является сигнальный каскад киназы MAP, и здесь Саймон Беккер-Йенсен из Университета Копенгагена, Дания, показал, что две изоформы MAP3K ZAKa и ZAKb реагируют на стресс и способствуют адаптивным механизмам. Отсутствие ZAKa приводит к сокращению продолжительности жизни *C. elegans* в ответ на голодание по аминокислотам. ZAKb реагирует на механический стресс, и его делеция у людей связана с серьезными нарушениями мышечной функции [20] (неопубликовано).

Преимущества диетического ограничения

Другим хорошо описанным стрессором, который, как было показано, увеличивает продолжительность жизни, а также улучшает здоровье, является диетическое ограничение (DR). С возрастом наблюдается снижение РНК, но увеличение РНК-полимеразы II (РНКПШ), особенно элонгации РНКПШ, что свидетельствует о снижении продуктивности РНК РНКПШ с возрастом, как представил Ян Хоймакерс, Медицинский центр Эразмус, Роттердам, Нидерланды. Это преимущественно влияет на длинные гены, экспрессия которых подавляется, что приводит к несбалансированному пулу РНК. DR компенсирует этот эффект, уменьшая нагрузку повреждения ДНК и уменьшая транскрипционный стресс (неопубликовано). Мария Биркисдоттир, Erasmus MC, Нидерланды, показала, что DR, но не рапамицин, приводит к увеличению здоровья и продолжительности жизни в ERCC1^{-Δ} мышей. Сходным образом, DR, но не рапамицин, предотвращает наблюдаемую дегенерацию нейронов Пуркинье у мышей ERCC1^{-Δ}, указывая на то, что DR и рапамицин различаются по механизму действия [21]. Кроме того, Томас А. Рэндо, Стэнфорд, США, показал, что голодание или кетогенная диета заставляют мышечные стволовые клетки входить в состояние глубокого покоя, опосредованное HDAC1 и p53. Это вызывает повышенную устойчивость стареющих мышечных стволовых клеток [22].

Положительные эффекты ДР теряются при вмешательстве в пожилом возрасте, возможно, потому, что индукция митохондриальной функции необходима для ответа, но снижается с возрастом. Ленхард Рудольф, Институт старения им. Лейбница, Германия, продемонстрировал новую внутреннюю сторону новых механизмов, которые могут восстановить способность ДР позднего возраста (вводимых у старых животных) вызывать сигналы стресса, способствующие укреплению здоровья, и улучшать функцию стволовых клеток и продолжительность жизни (не опубликовано). Кроме того, Мария Ермолаева, Институт старения им. Лейбница, Германия, обсудила, как защитное действие метформина на продолжительность жизни отменяется при вмешательствах на позднем этапе жизни у *C. elegans*, что, вероятно, вызвано митохондриальной дисфункцией, связанной с возрастом. Повышенное содержание митохондрий или добавление АТФ устраняет эффект старения при токсичности метформина и восстанавливает его благотворное влияние на здоровое старение [23].

Были сделаны новые открытия в отношении миметиков диетических ограничений как более легкого терапевтического варианта. Сара Дж. Митчелл, ETH Zürich, Швейцария, представила альтернативное вмешательство на поздних стадиях жизни у 21-месячных мышей с помощью производного фумагиллина, ZGN1062, ингибитора метионин-аминопептидазы 2, которое показало положительное влияние на продолжительность жизни и здоровье, даже больше, чем на поздних. пожизненное ограничение калорий или метионина. Это предполагает, что препарат

может быть альтернативой ограничению калорий (неопубликовано). Майкл Р. Макартур, ETH Zurich, Швейцария, подробно рассказал о своих выводах относительно ZGN1062. Он быстро снижает потребление пищи за счет активации передачи сигналов p53, что приводит к последующей индукции GDF15 и снижению потребления пищи (неопубликованные данные). Гвидо Кремер, Парижский университет, Франция, указали, что миметики ограничения калорийности усиливают аутофагию, что увеличивает продолжительность жизни. Кроме того, миметики ограничения калорийности можно использовать при лечении таких заболеваний, как рак; здесь группа Кроемер показала, что ингибитор IGF1R пикроподофиллин повышает эффективность химиотерапии, стимулируя иммунный надзор у мышей.[24](#), [25](#)]. Вальтер Лонго из Школы геронтологии Университета Южной Калифорнии в Дэвисе, США, обсудил диеты, имитирующие голодание, в связи с лечением раковых клеток витамином С. Витамин С убивает мутантные раковые клетки KRAS, но эффект снижается за счет активации витамином С гемоксигеназы 1 (HO-1), которая индуцирует ферритин, удаляющий свободный Fe^{2+} . Это предотвращает реакцию Fe^{2+} с H_2O_2 с образованием гидроксильных радикалов. Однако в сочетании с диетой, имитирующей голодание, действие витамина С на HO-1 ингибируется, что приводит к повышению уровня гидроксильных радикалов, повышая эффективность этого лечения против раковых клеток [[26](#)].

Пэм Тауб, Медицинский факультет Калифорнийского университета в Сан-Диего, США, представила еще одну альтернативу ДР. Прием пищи, ограниченный по времени, — это выравнивание моделей приема пищи в соответствии с циркадным ритмом с 8-10-часовым окном для кормления в дневное время. Это вызывает метаболический сдвиг от глюкозы к кетонам, что приводит к низкосортному состоянию кетоза, что помогает повысить метаболическую устойчивость, улучшает функцию эндотелия и уменьшает воспаление. Эта метаболическая устойчивость полезна при метаболическом синдроме и, возможно, также против Covid-19, который имеет аналогичные признаки [[27](#)].

Продолжая разъяснять пути передачи сигналов о питательных веществах, Йенс Брюнинг из Института исследований метаболизма им. Макса Планка, Германия, представил нейроны, чувствительные к питательным веществам POMC и AgRP, в аркуатном ядре. Орехисингенный AgRP ингибируется инсулином, и связывание инсулина с AgRP необходимо для нормального подавления инсулином продукции глюкозы в печени [[28](#)]. Далее он показал, что инсулиновые рецепторы на таницитах необходимы для транспорта инсулина в ЦНС и действий в аркуатном ядре (неопубликовано). Кроме того, Кристиан Ридель, Каролинский институт, Швеция, показал, что при снижении передачи сигналов инсулина/инсулиноподобного фактора роста (ISS) у *C. elegans*, хроматин претерпевает существенные изменения доступности. Они способствуют активности фактора транскрипции LIN-39 в нейронах. Предполагается, что LIN-39 необходим для образования или поддержания нейронов, необходимых для долголетия, наблюдаемого при снижении ISS (неопубликовано).

Открытие омоложения стволовыми клетками

Одной из характеристик старения является истощение стволовых клеток. Таким образом, понимание свойств и содержания стволовых клеток может объяснить, как замедлить процесс старения. Мария Каролина Флориан, Программа регенеративной медицины, IDIBELL, Барселона, Испания, обсудила, как стареющие гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) локализуются в кластерах вдали от эндоста. Только функционально старые ГСК располагаются в области синусоидов, таким образом, синусоиды имеют решающее значение для их поддержки,

что особенно важно учитывать при лечении химиотерапией, поскольку она разрушает синусоиды [29]. Однако, в отличие от других тканей, старые ГСК устойчивы к системным омолаживающим вмешательствам, как обнаружила Эммануэлла Пассеге, Колумбийский университет, США. Старые ГСК не подвержены воздействию молодых клеток крови или известных вмешательств, направленных на увеличение продолжительности жизни, таких как ДР, и молодые ГСК также не подвержены влиянию старых ГСК. Это говорит о том, что основное внимание следует уделять вмешательствам для замедления старения, а не полагаться на омолаживающие ГСК [30].

В качестве альтернативы было показано, что индукция плюрипотентных стволовых клеток омолаживает ткани. Жан-Марк Леметр из Института регенеративной медицины и биотерапии Монпелье, Франция, представил, что даже кратковременная индукция факторов Яманаки в мышинной модели преждевременного старения в раннем возрасте улучшала состав тела и физическую форму на протяжении всей жизни, а также ослабляла некоторые из возрастные изменения, наблюдаемые в различных тканях. Предлагаемый механизм заключается в эпигенетическом перепрограммировании во многих органах [31]. По этой теме Дэвид А. Синклер, Гарвардская медицинская школа, США, показал, что вызванные старением эпигенетические изменения и изменения экспрессии генов в центральной нервной системе можно безопасно обратить вспять для восстановления зрения с помощью индуцируемых аденоассоциированных вирусов, экспрессирующих полицистронные Oct4, Sox2 и Klf4. и что эффект зависел от деметилирования ДНК [32]. Кроме того, омоложение может быть получено *in vivo* частичным перепрограммированием, когда факторы Яманаки проявляются в течение одной недели с последующим двухнедельным восстановлением, как объяснил Мануэль Серрано, IRB Barcelona, Испания. Однако в настоящее время группа Серрано изучает способы омоложения независимо от факторов Яманаки. Кроме того, Серрано объяснил, как повторяющиеся циклы экспрессии факторов Яманаки предотвращают постепенную потерю нейрогенеза гиппокампа, связанную со старением, и тем самым предотвращают потерю памяти у старых мышей. [33].

Сенолитики как средство от старения

Старение является известной особенностью старения, поэтому последствия старения, а также использование сенолитиков в качестве потенциальных методов лечения широко изучаются. Джеймс Киркланд, клиника Мэйо, США, описал, что трансплантация стареющих клеток молодым мышам вызывает распространение старения на другие клетки и органы и приводит к повышенной слабости. Совместное лечение сенолитиками дазатинибом и кверцетином широко ингибировало антиапоптотические пути стареющих клеток у мышей, уменьшая количество встречающихся в природе клеток, представляющих секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP) [34].

Продолжая обсуждение SASP, тканеспецифический нокаут эндонуклеазы репарации ДНК ERCC1-XPF показал, что система кроветворения, в частности, является системным драйвером вторичного старения клетки неавтономным образом через SASP, вызывая старение, обнаруживаемое в неавтономных клетках. - иммунные клетки во многих органах, представленные Лаурой Нидерххофер, Миннесотский университет, США. Это делает стареющие иммунные клетки хорошей мишенью для сенолитиков, таких как физетин, а также потенциально хорошим биомаркером повреждения тканей и множественных заболеваний. Она также показала, что стареющие клетки у старых мышей вызывают чрезмерную реакцию на

РАМР, вызывая цитокиновый шторм, который приводит к отказу органов и смерти при заражении патогеном, таким как β -коронавирусы, эффект, который можно улучшить с помощью лечения сенолитическим физетином. [35, 36]. Эрик Вердин из Института Бака, США, показал, как SASP способствует пролиферации макрофагов и старению макрофагов с возрастом. Это приводит к переключению M1, которое является ключевым для макрофагов, участвующих в воспалении. Таким образом, макрофаги следует рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень [37]. Вредные эффекты SASP наблюдаются во многих тканях. Christina Manakanatas, Венский университет, Австрия, специально объяснила, как эндотелиальные клетки, экспрессирующие прогерин, инициируют сигнальный каскад старения, опосредованный через ось p53/p21 и miR34. Это приводит к секреции SASP и miR34, опосредующих паракринную передачу сигналов, что может объяснить сердечно-сосудистые заболевания, наблюдаемые при HGPS (неопубликовано).

Потенциал сенотерапевтических средств также раскрывается в области старения кожи. Директор по безопасности OneSkin Алессандра Зонари представила свои последние результаты в отношении пептида 14, идентифицированного с помощью клеточного скрининга. Лечение стареющей кожи пептидом 14 вызывало снижение маркеров старения и воспаления и приводило к улучшению здоровья кожи с более высокой эффективностью, чем лечение рапамицином [38]. Sibylle Jäger, L'Oreal Research and Innovation, представила новое производное салициловой кислоты C8-SA, которое, как известно, способствует долголетию *C. elegans* и предотвращает окислительное повреждение у людей путем стимуляции эндогенной антиоксидантной защиты зависимым от AMPK DAF-16 образом (неопубликовано, Лореаль).

С точки зрения стареющих клеток Питер де Кейзер из Университетского медицинского центра Утрехта, Нидерланды, подчеркнул, что старение является гетерогенным, и показал, что определенные подмножества стареющих клеток могут быть определены с помощью масс-цитометрии с визуализацией (IMC), а также в режиме реального времени. Сортировка на основе репортера LMNB1-GFP и секвенирование РНК отдельных клеток. Он утверждает, что это имеет решающее значение в лечении стареющих клеток. Он показал, что их улучшенные пептиды FOXO4-p53 DRI обладают специфичностью для такого подмножества стареющих клеток, называемых «рубцовыми» клетками, с поразительными эффектами в моделях метастатического рака толстой кишки и тройного негативного рака молочной железы [39].

Глядя на различные модели старения

Поскольку старение многогранно, использование сегментарных моделей старения может дать нам представление о различных аспектах многих механизмов старения. Модельной системой старения может быть отдельный орган, другие организмы или заболевание человека, имитирующее часть процесса старения.

Брайан Кеннеди, Национальный университет Сингапура, Сингапур, показал, как болезнь Альцгеймера можно использовать в качестве модели старения нейронов. Повышенная экспрессия ламина А наблюдается при старении и при болезни Альцгеймера. АроЕ КО в нейрональных стволовых клетках вызывает увеличение ламина А и уменьшение ламина В. В астроцитах это приводит к ускоренному старению и усилению воспаления, которое может влиять на нейроны за счет увеличения маркеров воспаления и старения (неопубликовано).

Переходя к модельным организмам, Дарио Валенцано из Института биологии старения Макса Планка и Института старения Лейбница, Германия, обсудили использование африканских бирюзовых киллифов в качестве модели старения. Киллифиши демонстрируют разнообразный микробиом в разных средах обитания и в разном возрасте, и их микробиом можно использовать как индикатор состояния здоровья хозяина. Было показано, что лечение киллифиев микробиомом молодой рыбы модулирует продолжительность жизни [[40](#) , [41](#)]. Вера Горбунова из Университета Рочестера, США, изучает долгоживущих млекопитающих, таких как гренландский кит и летучие мыши, и показала тесную связь между долголетием и поддержанием генома, в частности активацией репарации двухцепочечных разрывов (DSB). Хотя у гренландских китов наблюдается репликативное старение, у них ослаблена реакция SASP и уменьшено воспаление. Кроме того, их эффективность восстановления DSB выше по сравнению с людьми (неопубликовано). Точно так же маленькая коричневая летучая мышь демонстрирует высокую эффективность NHEJ по сравнению с крысами и ослабленную воспалительную реакцию [[42](#) , [43](#)].

Даниэла Бакула из Университета Копенгагена, Дания, рассказала, как использовать инструменты машинного обучения, в том числе часы старения, для выявления болезней, проявляющих признаки ускоренного старения. В этой работе они охарактеризовали новый синдром преждевременного старения и исследовали основную клеточную функцию, вызывающую наблюдаемый ускоренный темп старения (неопубликованные данные).

Тик-так, часы старения и биомаркеры старения

Быстро развивающимся методом изучения процесса старения являются часы старения. Часы можно обучать на наборах данных, начиная от омики отдельных клеток, данных о движении и параметров крови, и заканчивая данными опросов и психологическими факторами. Anne Brunet, Стэнфорд, США, представила часы на основе секвенирования РНК одной клетки, которые могут точно предсказать хронологический возраст в нише нейральных стволовых клеток и очень специфичны для типа клеток. Часы управляются специфическими для клеток генами, и их можно использовать для тестирования омолаживающих вмешательств (неопубликовано). Кроме того, Алекс Трапп из Гарвардской медицинской школы, США, представил первые одноклеточные эпигенетические часы, которые позволяют анализировать процесс старения в конкретных типах клеток. Кроме того, расширение метода, называемое поверхностным секвенированием, снизило стоимость секвенирования по сравнению с текущим глубоким эпигенетическим секвенированием. [44](#)]. Вадим Гладышев, Гарвардская медицинская школа, США, использовал мультитканевые часы эпигенеза и старения, чтобы показать омоложение во время раннего эмбриогенеза у мышей и людей. Он предложил модель, в которой зародышевая линия стареет во время развития и во взрослом возрасте, но омолаживается в потомстве после зачатия и возвращается к «нулевой точке», которая отмечает начало старения [[45](#) , [46](#)].

Жорж Янссенс, УМС Амстердама, Нидерланды, обсудил использование данных о населении для создания часов. Они создали механические часы, используя данные о населении, которые предсказывают биологический возраст. Кроме того, часы можно использовать для поиска таких факторов, как диеты или лекарства, способствующие более здоровому старению (неопубликованные данные). Алекс Жаворонков, Insilico Medicine, Гонконг, представил множество часов старения, разработанных Deep Longevity, а также их новейшие часы MindAge, которые представляют собой часы психологического старения. MindAge обучается на данных опросов с целью использования в клиниках, страховыми компаниями и работодателями [[47](#)].

Кай-Фу Ли, генеральный директор Sinovation Ventures, Пекин, Китай, также выступал за использование стареющих часов в клиниках, однако он подчеркнул необходимость в более конкретных часах, обученных на лучших наборах данных и объединяющих несколько часов. Многие часы, такие как GlycanAge, PhotoAge и BloodAge, используются в клинике для прогнозирования биологического возраста пациента, как объяснила Дина Раденкович, Hooke London, Health and Longevity Optimisation, UK. Несмотря на предполагаемую высокую прогностическую ценность, необходимо разработать рекомендации по применению часов в клинических условиях [48].

TruDiagnostic разработал часы, которые предсказывают скорость старения, а не истинный биологический возраст, как показал Райан Смит. DunedinPACE — это часы метилирования ДНК в крови, показывающие темпы старения, ориентированные на отдельных людей [49].

Часы старения являются ключевым фактором для оценки здоровья человека и определения перспективных вмешательств. Тем не менее, Брайан Чен из FOXO Technologies, США, подчеркнул важность проверки и систематической характеристики описанных часов — как и всех других биомаркеров — будет иметь важное значение для продвижения индустрии старения [50].

Оценка эффективности вмешательств, направленных на старение, требует комбинации различных молекулярных биомаркеров. Особой группой населения, представляющей интерес для изучения биомаркеров, являются долгожители, как исследовал Юсин Су, Колумбийский университет, США. Она исследовала варианты генов долгожителей в консервативных путях старения, чтобы найти аллели, способствующие долголетию, такие как связанный с долголетием вариант гена SMAD3, который вызывает снижение экспрессии SMAD3, тем самым предотвращая влияние на продолжительность жизни и старение (не опубликовано).

Дополнительный подход к обнаружению биомаркеров представила Анастасия Георгиевская, Haut.AI, Эстония. Используя ИИ для обнаружения визуальных биомаркеров лица, которые зависят от пола и возраста, можно получить из селфи. Эти биомаркеры потенциально могут быть использованы для измерения эффекта вмешательств, направленных на увеличение продолжительности жизни, в клинических условиях [51]. Руди Вестендорп из Университета Копенгагена, Дания, предположил, что наши текущие биомаркеры меняются с возрастом и имеют лишь небольшую прогностическую ценность для клинического прогнозирования. Его группа разработала рекуррентную нейронную сеть для прогнозирования слабости и последующей потребности в профилактических услугах у пожилых людей, которая показала лучшую прогностическую ценность по сравнению с общепринятыми методами [52]. Альтернативный подход с использованием динамических показателей реакции на стрессоры, по-видимому, дает больше информации об устойчивости организмов (не опубликовано).

Переосмысление исследований старения: от доклинических к клиническим

Эффективная терапия старения для людей зависит от конвейера от открытия лекарства до тестирования на модельных организмах и до клинических испытаний на людях. Развивая наш подход к открытию лекарств и переходу от доклинических к клиническим испытаниям, мы можем ожидать появления более дешевых, быстрых и эффективных терапевтических средств.

Использование ИИ привело к более широким и менее предвзятым подходам к открытию потенциальных терапевтических средств. Иван Озеров, Insilico Medicine, Гонконг, представил PandOmics как платформу, которая использует подход, основанный на искусственном интеллекте, для обнаружения новых терапевтических мишеней для различных заболеваний и подтипов заболеваний. Это может облегчить и ускорить поиск потенциальных кандидатов в лекарства [53]. Мортен Шейбай-Кнудсен из Копенгагенского университета, Дания, также подчеркнул важность подходов, основанных на искусственном интеллекте, в поиске лекарств, улучшающих продолжительность жизни. Лаборатория Шейбая-Кнудсена, используя данные о рецептах для населения Дании, определила лекарства, связанные с увеличением продолжительности жизни. Кроме того, с помощью *in silico* На основе высокопроизводительного скрининга были охарактеризованы потенциальные терапевтические средства, которые стимулируют связанные с возрастом пути репарации ДНК (не опубликовано). Элис Руиксу Ай из Университета Осло и Университетской больницы Акерсхуса, Норвегия, продемонстрировала основанный на искусственном интеллекте подход к выявлению мощных индукторов митофагии. Два ведущих соединения уменьшили патологию Тау и улучшили память мышинной модели с болезнью Альцгеймера, тем самым подчеркнув потенциал использования ИИ в доклинических условиях (неопубликованные данные).

Оптимизация и расширение методов доклинических испытаний позволит быстрее и дешевле открывать новые лекарственные препараты. Компания Gordian Biotechnology, США, создала установку, которая одновременно проверяет эффективность нескольких лекарств *in vivo* перед клиническими испытаниями с использованием объединенного скрининга *in vivo*, как это было представлено Мартином Борхом Йенсенем. Он подчеркивает, что это способ повысить вероятность успеха препарата в ходе клинических испытаний [54]. Calico разработала полуавтоматическую платформу для измерения продолжительности жизни у мышей, и ее можно использовать для выявления нескольких фенотипов старения, облегчая трудоемкое и требующее много времени тестирование препаратов для продления жизни на мышах, как показал Адам Фройнд [55].

Matt Kaerberlein, Вашингтонский университет, США, представил свой новый WormBot, метод широкомасштабного интервенционного тестирования *C. elegans* « установил и забыл ». Он подчеркнул важность широкого и беспристрастного скрининга вмешательства за пределами известных путей и в различных комбинациях [56]. Кроме того, Дэвид Лиаскос из Федеральной политехнической школы Лозанны (EPFL), Швейцария, описал высокопроизводительный, полностью автоматизированный метод определения организма на чипе *C. elegans*, который можно использовать для оптимизации содержания свинца, ранней токсикологии и разработки лекарств. Информация о развитии, размножении, подвижности и выживании может быть извлечена, что ускорит доклинические испытания [57]. Майкл Петр Tracked.Bio представил использование программного обеспечения на основе ИИ для отслеживания данных о движении дрозофилы и мышей, которые можно использовать для изучения движения как характеристик продолжительности жизни, а также данных о выживании [58].

Переход от доклинических исследований к клиническим остается сложным и длительным процессом. Андреа Майер, Национальный университет Сингапура, Сингапур, подчеркнула необходимость беспристрастной стандартизированной характеристики и отчетности о результатах исследований в виде минимально необходимого набора данных и экспериментальных сетей для борьбы с плохим переходом, наблюдаемым в настоящее время. Кроме того, она предложила перепрофилировать лекарство как относительно дешевый и

быстрый способ для новых возрастных методов лечения [[59](#) , [60](#)]. Нир Барзилай из Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна, США, также подчеркнул большое преимущество перепрофилирования лекарств, который изучает перепрофилирование одобренных FDA лекарств, таких как метформин и канаглифлозин [[61](#)]. Поскольку в настоящее время FDA не признает старение болезнью, перепрофилирование лекарств является бесценным инструментом [[62](#)]. Анне-Ульрике Тренделенбург, Институт биомедицинских исследований Новартис, США, представила план проведения доклинических испытаний геропротекторов для облегчения клинического применения. Она выделила биомаркеры слабости и нацеливание на мультиморбидность в качестве важнейших моментов, которые следует учитывать во время доклинических испытаний геротерапевтических средств [[63](#) , [64](#)].

Продолжая дискуссию о новых общих стандартах исследований, Луиджи Ферруччи, NIA-NIH, США, представил ценность использования лонгитюдных перспектив в популяционных исследованиях. Лонгитюдные исследования более точны для измерения биомаркеров и факторов старения, а изучение продольных изменений и траекторий старения позволяет изучать функции старения на протяжении всей жизни [[65](#)].

Ландшафт индустрии долголетия

В этом году на конференции несколько компаний представили свой способ борьбы с открытием новых лекарств. Джеймс Пейер, генеральный директор Cambrian biopharma, компании по развитию, обсудил их стратегию использования установленных нормативных рамок для разработки новых лекарств, увеличивающих продолжительность жизни. Они создали ряд новых препаратов, которые нацелены на причины старения и возрастных заболеваний, и имеют кандидатов для клинических испытаний [[66](#)]. Кроме того, генеральный директор BioAge Кристен Фортни представила свою разработку, которая начинается с анализа лонгитудинальных данных о людях и заканчивается клиническими испытаниями проверенного соединения для поиска методов лечения, которые могут продлить здоровую продолжительность жизни за счет воздействия на молекулярные причины старения. В настоящее время это привело к трем соединениям, прошедшим клинические испытания [[67](#)].

Кроме того, появляются новые способы финансирования, такие как VitaDAO, новое децентрализованное коллективное финансирование исследований долголетия на ранних стадиях, представленное соучредителем Тайлором Голато. Их цель — увеличить продолжительность жизни человека путем исследования, финансирования и коммерциализации терапевтических средств долголетия открытым и демократичным образом [[68](#)]. Кроме того, среди венчурных капиталистов растет осведомленность о поле старения. Крис Вербург из Longevity Vision Fund представил свою работу по инвестированию в технологии для увеличения продолжительности жизни и улучшения здоровья [[69](#)].

ВЫВОД

Старение — многогранный процесс, что делает исследования сложными и разнообразными по тематике. На конференции этого года были освещены последние открытия механизмов старения с использованием известных и новых моделей старения и их модуляции, а также понимание того, как замедлить старение с помощью омоложения стволовыми клетками или сенотерапевтических средств. Наконец, были представлены последние достижения в области ИИ, а также новые идеи о том, как облегчить переход от доклинических исследований к

клиническим. Эти усилия разделяет развивающаяся отрасль, участвующая в каждом этапе исследовательского пути, что делает перспективу здорового старения очень реальной. Будущее яркое.

Сноски

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: SJM и MRM заявляют об отсутствии конфликта интересов. DAS является основателем, членом правления и акционером Life Biosciences. О другой его деятельности можно узнать по ссылке <https://sinclair.hms.harvard.edu/david-sinclairs-affiliations> . BHC является сотрудником FOXO Technologies Inc.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: SBJ получил поддержку Европейского исследовательского совета (ERC) в рамках исследовательской и инновационной программы Horizon 2020 Европейского Союза (грантовое соглашение 863911 — PHYRIST). МК поддержан грантом NIH P30AG013280. SJM и MRM были поддержаны в рамках исследовательского соглашения с Zafgen Inc (Бостон, Массачусетс). RW Dr поддерживается Программой задач Фонда Ново Нордиск: использование возможностей больших данных для решения социальных проблем старения [NNF17OC0027812]. VNG поддерживается грантами NIH xx. FC поддерживается Wellcome Trust/Royal Society (102532/Z/12/Z и 102531/Z/13/A) и MRC (MC-A654-5QC80). LP и YXL поддерживаются Европейским исследовательским советом (ERC) в рамках исследовательской и инновационной программы Европейского Союза Horizon 2020 №. 741989 и Max-Planck-Gesellschaft. YXL поддерживается долгосрочной стипендией EMBO (ALTF 419-2014). CGR поддерживается грантами Шведского исследовательского совета (VR) (2015-03740, 2017-06088 и 2019-04868), Шведского онкологического общества (Cancerfonden) (20 1034 Pj), Фонда Ново Нордиск (NNF21OC0070427) и по гранту проекта ICMC. БД поддерживается фондом Lundbeck (№ R303-2018-3159). MSK поддерживается программой Novo Nordisk Foundation Challenge (#NNF17OC0027812), Nordea Foundation (#02-2017-1749), Neye Foundation, Lundbeck Foundation (#R324-2019-1492), Министерством высшего образования и науки. (#0238-00003B), VitaDAO и Insilico Medicine. Мы также хотели бы выразить нашу искреннюю благодарность нашим замечательным спонсорам и всем волонтерам, которые сделали эту встречу возможной. поддерживается грантами Шведского исследовательского совета (VR) (2015-03740, 2017-06088 и 2019-04868), Шведского онкологического общества (Cancerfonden) (20 1034 Pj), Фонда Ново Нордиск (NNF21OC0070427) и грант проекта ICMC. БД поддерживается фондом Lundbeck (№ R303-2018-3159). MSK поддерживается программой Novo Nordisk Foundation Challenge (#NNF17OC0027812), Nordea Foundation (#02-2017-1749), Neye Foundation, Lundbeck Foundation (#R324-2019-1492), Министерством высшего образования и науки. (#0238-00003B), VitaDAO и Insilico Medicine. Мы также хотели бы выразить нашу искреннюю благодарность нашим замечательным спонсорам и всем волонтерам, которые сделали эту встречу возможной. поддерживается грантами Шведского исследовательского совета (VR) (2015-03740, 2017-06088 и 2019-04868), Шведского онкологического общества (Cancerfonden) (20 1034 Pj), Фонда Ново Нордиск (NNF21OC0070427) и грант проекта ICMC. БД поддерживается фондом Lundbeck (№ R303-2018-3159). MSK поддерживается программой Novo Nordisk Foundation Challenge (#NNF17OC0027812), Nordea Foundation (#02-2017-1749), Neye Foundation, Lundbeck Foundation (#R324-2019-1492), Министерством высшего образования и науки. (#0238-00003B), VitaDAO и Insilico Medicine. Мы также хотели бы выразить нашу искреннюю благодарность нашим замечательным спонсорам и всем волонтерам, которые сделали эту встречу возможной. и за счет гранта проекта ICMC. БД поддерживается фондом Lundbeck (№ R303-2018-3159). MSK поддерживается программой Novo Nordisk Foundation Challenge (#NNF17OC0027812), Nordea Foundation (#02-2017-1749), Neye Foundation, Lundbeck Foundation (#R324-2019-1492), Министерством высшего образования и науки. (#0238-00003B), VitaDAO и Insilico Medicine. Мы также хотели бы выразить нашу искреннюю благодарность нашим замечательным спонсорам и всем волонтерам, которые сделали эту встречу возможной. и за счет гранта проекта ICMC. БД поддерживается фондом Lundbeck (№ R303-2018-3159). MSK поддерживается

программой Novo Nordisk Foundation Challenge (#NNF17OC0027812), Nordea Foundation (#02-2017-1749), Neye Foundation, Lundbeck Foundation (#R324-2019-1492), Министерством высшего образования и науки. (#0238-00003B), VitaDAO и Insilico Medicine. Мы также хотели бы выразить нашу искреннюю благодарность нашим замечательным спонсорам и всем волонтерам, которые сделали эту встречу возможной. VitaDAO и Insilico Medicine. Мы также хотели бы выразить нашу искреннюю благодарность нашим замечательным спонсорам и всем волонтерам, которые сделали эту встречу возможной. VitaDAO и Insilico Medicine. Мы также хотели бы выразить нашу искреннюю благодарность нашим замечательным спонсорам и всем волонтерам, которые сделали эту встречу возможной.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Лопес-Отин С., Бласко М.А., Партридж Л., Серрано М., Кремер Г. Признаки старения. *Сотовый*. 2013; 153 : 1194–217. 10.1016/j.cell.2013.05.039 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Vijg J, Dong X. Патогенные механизмы соматических мутаций и мозаицизм генома при старении. *Сотовый*. 2020; 182 : 12–23. 10.1016/j.cell.2020.06.024 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Wang S, Meyer DH, Schumacher B. H3K4me2 регулирует восстановление биосинтеза белка и гомеостаза после повреждения ДНК. *Nat Struct Mol Biol*. 2020; 27 :1165–77. 10.1038/s41594-020-00513-1 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Академия Google](#)]
4. Мартинес-Мигель В.Е., Лухан С., Эспи-Коллет Т., Мартинес-Мартинес Д., Мур С., Бакес С., Гонсалес С., Галимов Э.Р., Браун А.Е.Х., Халич М., Томита К., Раллис С., фон дер Хаар Т. и др. Повышенная точность синтеза белка увеличивает продолжительность жизни. *Сотовый метаб*. 2021; 33 :2288–300.e12. 10.1016/j.cmet.2021.08.017 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Бухвальтер А., Хетцер М.В. Расширение ядрышек и повышенная трансляция белка при преждевременном старении. *Нац коммун*. 2017; 8 :328. 10.1038/s41467-017-00322-z [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Lu YX, Regan JC, Eßer J, Drews LF, Weinseis T, Stinn J, Hahn O, Miller RA, Grönke S, Partridge L. Ось TORC1-гистонов регулирует организацию хроматина и неканоническую индукцию аутофагии для улучшения старения. *Элиф*. 2021; 10 :e62233. 10.7554/eLife.62233 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Luongo TS, Eller JM, Lu MJ, Niere M, Raith F, Perry C, Bornstein MR, Oliphint P, Wang L, McReynolds MR, Migaud ME, Rabinowitz JD, Johnson FB, et al. SLC25A51 представляет собой митохондриальный переносчик NAD⁺ млекопитающих. *Природа*. 2020; 588 : 174–179. 10.1038/s41586-020-2741-7 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Scheibye-Knudsen M, Mitchell SJ, Fang EF, Iyama T, Ward T, Wang J, Dunn CA, Singh N, Veith S, Hasan-Olive MM, Mangerich A, Wilson MA, Mattson MP, et al. Диета с высоким содержанием жиров и NAD(+) активируют Sirt1, чтобы предотвратить преждевременное старение при синдроме кокейна. *Сотовый метаб*. 2014; 20 :840–55. 10.1016/j.cmet.2014.10.005 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Ян Б., Дэн Х., Хоу И., Ли Дж. Х., Вехтер Н., Кришнамурти С., Кимура Р., Баббар М., Демарест Т., Макдевитт Р., Чжан С., Чжан И., Маттсон М.П. и др. Добавка NAD⁺ предотвращает вызванное STING старение при атаксии-телеангиэктазии за счет улучшения митофагии. *Стареющая клетка*. 2021; 20 :e13329. 10.1111/accel.13329 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Сапата-Перес Р., Таммаро А., Шомакерс Б.В., Скентлбери АМЛ, Денис С., Эльфринк Х.Л., Жиру-Гербетант Дж., Канто С., Лопес-Леонардо С., Макинтайр Р.Л., ван Вигель М., Санчес-Феррер А., Хуткупер Р.Х. Восстановленный никотинамидмононуклеотид является новым и мощным предшественником NAD⁺ в клетках млекопитающих и мышей. *ФАСЭБ Дж*. 2021; 35 :e21456. 10.1096/fj.202001826R [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

11. Yuan J, Chang SY, Yin SG, Liu ZY, Cheng X, Liu XJ, Jiang Q, Gao G, Lin DY, Kang XL, Ye SW, Chen Z, Yin JA и др. Два консервативных эпигенетических регулятора предотвращают здоровое старение. *Природа* . 2020; 579 : 118–22.

10.1038/s41586-020-2037-y [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

12. Angeli S, Foulger A, Chamoli M, Peiris TH, Gerencser A, Shahmirzadi AA, Andersen J, Lithgow G. Переходная пора митохондриальной проницаемости активирует реакцию митохондриального развернутого белка и способствует старению. *Элиф* . 2021; 10 :e63453. 10.7554/eLife.63453 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

13. Statzer C, Jongsma E, Liu SX, Dakhovnik A, Wandrey F, Mozharovskiy P, Züllig F, Ewald CY. Юношеский и возрастной матреотипы предсказывают препараты, способствующие долголетию. *Стареющая клетка* . 2021; 20 :e13441. 10.1101/ace1.13441 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

14. Шапошников М.В., Земская Н.В., Коваль Л.А., Щеголева Е.В., Яковлева Д.В., Уляшева Н.С., Горбунова А.А., Минниханова Н.Р., Москалев А.А. Геропротекторный потенциал генетических и фармакологических вмешательств в эндогенный синтез сероводорода у *Drosophila melanogaster*. *Биогеронтология* . 2021; 22 : 197–214. 10.1007/s10522-021-09911-4 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Академия Google](#)]

15. Обри А., Хримян Л., Карсенти Г., Ури Ф. Остеокальцин в головном мозге: от эмбрионального развития до возрастного снижения когнитивных функций. *Нам Рев Эндокринолог* . 2018; 14 : 174–82. 10.1038/nrendo.2017.181 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

16. Annibal A, Tharyan RG, Schonewolff MF, Tam H, Latza C, Auler MMK, Grönke S, Partridge L, Antebi A. Регуляция одноуглеродного фолатного цикла как общий метаболический признак долголетия. *Нац коммун* . 2021; 12 :3486. 10.1038/s41467-021-23856-9 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Макаливи М., Чжан К., Сюй Дж., Пан Л., Вакай М., Эманн П.Дж., Випперман М.Ф., Шавлакадзе Т., Хамон С.К., Бояпати А., Мортон Л.Г., Кирацус К.А., Гласс Д.Дж. Активин А коррелирует с наихудшими исходами у пациентов с COVID-19 и может индуцироваться цитокинами через путь IKK/NF-каппа В. *биоРксив* . 2021. [Ерив перед печатью]. 10.1101/2021.02.04.429815 [Перекрестная ссылка] [[Академия Google](#)]

18. Ротанг С.И. Гормезис при старении. *Старение Res Rev*. 2008 г.; 7 : 63–78. 10.1016/j.arr.2007.03.002 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Карлсен А., Зенденбро С., Мальмгаард-Клаузен Н.М., Вагенер Ф., Меллер С.Е., Сенхаджи З., Дамберг К., Андерсен Дж.Л., Шерлинг П., Кьяер М., Макки А.Л. Сохранение способности к пролиферации, регенерации и гипертрофии сателлитных клеток в скелетных мышцах здоровых мужчин пожилого возраста. *ФАСЭБ Дж* . 2020; 34 :6418–36. 10.1096/fj.202000196R [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Винд А.С., Сникете Г., Блазиус М., Тиедже С., Круг Н., Беккер-Йенсен Д.Б., Андерсен К.Л., Нордгаард С., Толленар М.С., Лунд А.Х., Олсен Дж.В., Нильсен Х., Беккер-Йенсен С. ZAKα распознает остановившиеся рибосомы через Частично избыточные сенсорные домены. *Мол Ячейка* . 2020; 78 :700–13.e7. 10.1016/j.molcel.2020.03.021 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

21. Биркисдоттир М.Б., Яарсма Д., Брандт Р.М.К., Барнхоорн С., ван Влит Н., Имхольд С., ван Остром К.Т., Нагараджа Б., Портилья Фернандес Э., Рокс А.Дж.М., Элгерсма Ю., ван Стиг Х., Феррейра Дж.А. и др. В отличие от диетических ограничений, рапамицин не может увеличить продолжительность жизни и снизить транскрипционный стресс у мышей с дефицитом репарации прогероидной ДНК. *Стареющая клетка* . 2021; 20 :e13302. 10.1101/ace1.13302 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Роджерс Дж.Т., Кинг К.И., Бретт Дж.О., Кромби М.Дж., Чарвилл Г.В., Магуайр К.К., Брансон С., Мастей Н., Лю Л., Цай Ч.Р., Гуделл М.А., Рандо Т.А. mTORC1 контролирует адаптивный переход покоящихся стволовых клеток из G0 в G(Alert). *Природа* . 2014; 510 : 393–6. 10.1038/nature13255 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Эспада Л., Даховник А., Чаудхари П., Мартиросян А., Миек Л., Полиежаева Т., Шауб Ю., Наир А., Деринг Н., Рахнис Н., Верц О., Коберле А., Киркпатрик Дж. и соавт. Потеря метаболической пластичности лежит в основе токсичности метформина у старых *Caenorhabditis elegans*. *Ham Метаб* . 2020; 2 :1316–31. 10.1038/s42255-020-00307-1 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Академия Google](#)]
24. Wu Q, Tian AL, Durand S, Aprahamian F, Nirmalathasan N, Xie W, Liu P, Zhao L, Zhang S, Pan H, Carmona-Gutierrez D, Madeo F, Tu Y и другие. Изабакалхон вызывает аутофагию и улучшает результаты иммуногенной химиотерапии. *Дис клеточной смерти* . 2020; 11 :1015. 10.1038/s41419-020-03226-x [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Wu Q, Tian AL, Li B, Leduc M, Forveille S, Hamley P, Galloway W, Xie W, Liu P, Zhao L, Zhang S, Hui P, Madeo F, et al. Ингибирование рецептора IGF1 усиливает действие противораковых препаратов за счет аутофагии и иммунозависимых механизмов. *Ж Иммунный рак* . 2021; 9 :e002722. 10.1136/jitc-2021-002722 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Ди Тано М., Рауччи Ф., Верньери С., Каффа И., Буоно Р., Фанти М., Брандхорст С., Курильяно Г., Ненсиони А., де Бро Ф., Лонго В.Д. Синергетический эффект диеты, имитирующей голодание, и витамина С против рака с мутацией KRAS. *Нац коммун* . 2020; 11 :2332. 10.1038/s41467-020-16243-3 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Свонтеквич И., Возняк А., Тауб П.Р. Ограниченное по времени питание и метаболический синдром: текущее состояние и перспективы на будущее. *Питательные вещества* . 2021; 13 :221. 10.3390/nu13010221 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Steculorum SM, Ruud J, Karakasilioti I, Backes H, Engström Ruud L, Timper K, Hess ME, Tsaousidou E, Mauer J, Vogt MC, Paeger L, Bremser S, Klein AC, et al. Нейроны AgRP контролируют системную чувствительность к инсулину посредством экспрессии миостатина в бурой жировой ткани. *Сотовый* . 2016; 165 : 125–38. 10.1016/j.cell.2016.02.044 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Saçma M, Pospiech J, Bogeska R, de Back W, Mallm JP, Sakk V, Soller K, Marka G, Vollmer A, Karns R, Cabezas-Wallscheid N, Trumpp A, Méndez-Ferrer S, et al. Кроветворные стволовые клетки в перисинусоидальных нишах защищены от старения. *Ham Селл Биол* . 2019; 21 :1309–20. 10.1038/s41556-019-0418-y [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Ho TT, Dellorusso PV, Verovskaya EV, Bakker ST, Flach J, Smith LK, Ventura PB, Lansinger OM, Héroult A, Zhang SY, Kang YA, Mitchell CA, Villeda SA, Passequé E. Старые гемопоэтические стволовые клетки невосприимчивы системным омолаживающим вмешательствам с кровью. *Ж Эксперт Мед* . 2021; 218 :e20210223. 10.1084/jem.20210223 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Alle Q, Le Borgne E, Bensadoun P, Lemey C, Béchir N, Gabanou M, Estermann F, Bertrand-Gaday C, Pessemeesse L, Toupet K, Vialaret J, Hirtz C, Noël D, et al. Одно короткое перепрограммирование в раннем возрасте улучшает физическую форму и увеличивает продолжительность жизни в пожилом возрасте. *биоРксив* . 2021. [Epub перед печатью]. 10.1101/2021.05.13.443979 [Перекрестная ссылка] [[Академия Google](#)]
32. Lu Y, Brommer B, Tian X, Krishnan A, Meer M, Wang C, Vera DL, Zeng Q, Yu D, Bonkowski MS, Yang JH, Zhou S, Hoffmann EM, et al. Перепрограммирование для восстановления юношеской эпигенетической информации и восстановления зрения. *Природа* . 2020; 588 : 124–9. 10.1038/s41586-020-2975-4 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Родригес-Мателлан А., Алькасар Н., Эрнандес Ф., Серрано М., Авила Дж. Перепрограммирование in vivo улучшает признаки старения в клетках зубчатой извилины и улучшает память у мышей. *Отчеты о стволовых клетках* . 2020; 15 :1056–66. 10.1016/j.stemcr.2020.09.010 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

34. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, Inman CL, Ogrodnik MB, Hachfeld CM, Fraser DG, Onken JL, Johnson KO, Verzosa GC, et al. Сенолитики улучшают физическую функцию и увеличивают продолжительность жизни в пожилом возрасте. *Ham Med* . 2018; 24 :1246–56. 10.1038/s41591-018-0092-9 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Юсефзаде М.Дж., Флорес Р.Р., Чжу И., Шмихен З.К., Брукс Р.В., Трусони К.Е., Цуй И., Анджелини Л., Ли К.А., МакГоуэн С.Дж., Буррак А.Л., Ван Д., Донг К. и др. Стареющая иммунная система вызывает старение и старение твердых органов. *Природа* . 2021; 594 : 100–5. 10.1038/s41586-021-03547-7 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Camell CD, Yousefzadeh MJ, Zhu Y, Prata LGP, Huggins MA, Pierson M, Zhang L, O'Kelly RD, Pirtskhalava T, Xun P, Ejima K, Xue A, Tripathi U, et al. Сенолитики снижают смертность от коронавируса у старых мышей. *Наука* . 2021; 373 : eabe4832. 10.1126/science.abe4832 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Коваррубиас А.Дж., Кале А., Перроне Р., Лопес-Домингес Дж.А., Писко А.О., Каслер Х.Г., Шмидт М.С., Хеккенбах И., Квок Р., Вили К.Д., Вонг Х.С., Гиббс Э., Айер С.С. и соавт. Стареющие клетки способствуют снижению NAD^+ в тканях при старении за счет активации макрофагов CD38^+ . *Ham Метаб* . 2020; 2 :1265–83. 10.1038/s42255-020-00305-3 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Zonari A, Brace LE, Al-Katib KZ, Porto WF, Foyt D, Guiang M, Cruz EAO, Marshall B, Salgueiro WG, Inan MD, Rahman M, Anupom T, Vanapalli S, et al. Сенотерапевтический пептид снижает биологический возраст кожи и улучшает маркеры здоровья кожи. *биоРксив* . 2020. [Epub перед печатью]. 10.1101/2020.10.30.362822 [Перекрестная ссылка] [[Академия Google](#)]
39. Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, Klein JDD, Derks KWJ, Bourgeois BRM, Stryeck S, Rijkse Y, van Willigenburg H, Feijtel DA, van der Pluijm I, Essers J, van Cappellen WA, et al. Направленный апоптоз стареющих клеток восстанавливает гомеостаз тканей в ответ на хемотоксичность и старение. *Сотовый* . 2017; 169 : 132–47.e16. 10.1016/j.cell.2017.02.031 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Валенцано Д.Р., Бенаюн Б.А., Сингх П.П., Чжан Э., Эттер П.Д., Ху К.К., Клемент-Зиза М., Виллемсен Д., Цуй Р., Харел И., Мачадо Б.Е., Йи М.К., Шарп С.К. и др. Геном африканской бирюзовой киллифии дает представление об эволюции и генетической архитектуре продолжительности жизни. *Сотовый* . 2015 г.; 163 : 1539–54. 10.1016/j.cell.2015.11.008 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Смит П., Виллемсен Д., Попкес М., Метге Ф., Гандива Э., Рейхард М., Валенцано Д.Р. Регуляция продолжительности жизни микробиотой кишечника у короткоживущих африканских бирюзовых киллифиш. *Элиф* . 2017; 6 :e27014. 10.7554/eLife.27014 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Горбунова В, Селуанов А, Кеннеди БК. Мир идет летучими мышами: жить дольше и терпеть вирусы. *Сотовый метаб* . 2020; 32 :31–43. 10.1016/j.cmet.2020.06.013 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Чжао Ю., Селуанов А., Горбунова В. Откровения о старении и болезнях нетрадиционных модельных позвоночных организмов. *Анну Рев Жене* . 2021; 55 : 135–59. 10.1146/annurev-genet-071719-021009 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Трапп А., Керепеси С., Гладышев В.Н. Профилирование эпигенетического возраста в одиночных клетках. *биоРксив* . 2021. [Epub перед печатью]. 10.1101/2021.03.13.435247 [Перекрестная ссылка] [[Академия Google](#)]
45. Гладышев В.Н. Эпицентр жизни и старения организма. *Тренды Мол Мед* . 2021; 27 :11–9. 10.1016/j.molmed.2020.08.012 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Керепеси С., Чжан Б., Ли С.Г., Трапп А., Гладышев В.Н. Эпигенетические часы показывают событие омоложения во время эмбриогенеза, за которым следует старение. *Научная реклама* . 2021; 7 : eabg6082. 10.1126/sciadv.abg6082 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Жаворонков А., Кочетов К., Диамандис П., Митина М. PsychoAge и SubjAge: разработка глубинных маркеров психологического и субъективного возраста с использованием искусственного интеллекта. *Старение (Олбани, штат Нью-Йорк)* . 2020; 12 :23548–77. 10.18632/aging.202344 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Криштич Дж., Вучкович Ф., Менни С., Кларич Л., Кесер Т., Бечехели И., Пучич-Бакович М., Новокмет М., Мангино М., Таки К., Рудан П., Новокмет Н., Сарак Дж. и др. Гликаны — новый биомаркер хронологического и биологического возраста. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* . 2014; 69 : 779–89. 10.1093/gerona/glt190 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. ТрудДиагностика. <https://truddiagnostic.com/> .
50. Quach A, Levine ME, Tanaka T, Lu AT, Chen BH, Ferrucci L, Ritz B, Bandinelli S, Neuhaus ML, Beasley JM, Snetselaar L, Wallace RB, Tsao PS, et al. Анализ эпигенетических часов диеты, физических упражнений, образования и факторов образа жизни. *Старение (Олбани, штат Нью-Йорк)* . 2017; 9 : 419–46. 10.18632/aging.101168 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Бобров Е., Георгиевская А., Киселев К., Севастопольский А., Жаворонков А., Гуров С., Рудаков К., Дель Пилар, Бонилья Тобар М., Ясперс С., Клеманн С. PhotoAgeClock: алгоритмы глубокого обучения для разработки неинвазивных визуальных биомаркеров старения . *Старение (Олбани, штат Нью-Йорк)* . 2018; 10 :3249–59. 10.18632/aging.101629 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Райт М.Н., Кусумасти С., Мортенсен Л., Вестендорп Р.Дж., Гердс Т. Индивидуальная потребность в уходе в стареющем обществе: создание инструмента прогнозирования на основе данных регистра. *JR Stat Soc Ser A Stat Soc* . 2021; 184 : 1199–1219. 10.1111/rssa.12644 [Перекрестная ссылка] [Академия [Google](#)]
53. Озеров И.В., Лежнина К.В., Изумченко Е., Артемов А.В., Мединцев С., Ванхаелен К., Алипер А., Вийг Дж., Осипов А.Н., Лабат И., Вест М.Д., Буздин А., Кантор С.Р., и соавт. In silico Анализ декомпозиции сети активации путей (iPANDA) как метод разработки биомаркеров. *Нац коммун* . 2016; 7 :13427. 10.1038/ncomms13427 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Дженсен М.Б., Марблстоун А. Объединенный скрининг in vivo: масштабируемый инструмент для изучения сложности старения и связанных с возрастом заболеваний. *Фронт старения* . 2021; 2 :714926. 10.3389/fragi.2021.714926 [Перекрестная ссылка] [Академия [Google](#)]
55. Chen Z, Raj A, Prateek GV, Francesco AD, Liu J, Keyes BE, Kolumam G, Jojic V, Freund A. Автоматизированная многомерная оценка физиологического старения и устойчивости беспородных мышей. *биоРксив* . 2021. [Ерб перед печатью]. 10.1101/2021.08.02.454830 [Перекрестная ссылка] [Академия [Google](#)]
56. Pitt JN, Strait NL, Vayndorf EM, Blue BW, Tran CH, Davis BEM, Huang K, Johnson BJ, Lim KM, Liu S, Nikjoo A, Vaid A, Wu JZ, Kaeberlein M. WormBot, с открытым исходным кодом робототехническая платформа для анализа выживания и поведения *C. elegans*. *Геронаука* . 2019; 41 :961–73. 10.1007/s11357-019-00124-9 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Биологическая наука Наги. <https://nagibio.ch/> .
58. Отслеживается.био. <http://www.tracked.bio/> .
59. Херд Д.С., Таттл К.С.Л., Лаутеншлагер Н.Т., Майер А.Б. Перепрофилирование препаратов, модифицирующих протеостаз, для профилактики или лечения возрастной деменции: систематический обзор. *Фронт Физиол* . 2018; 9 :1520. 10.3389/fphys.2018.01520 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Киусис Б., Таттл К.С.Л., Херд Д.С., Кеннеди Б.К., Лаутеншлагер Н.Т., Майер А.Б. Борьба с нарушением восприятия питательных веществ с помощью перепрофилированных терапевтических средств для предотвращения или лечения возрастного снижения когнитивных функций и деменции: систематический обзор. *Старение Res Rev*. 2021; 67 :101302.

10.1016/j.arr.2021.101302 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Кулкарни А.С., Губби С., Барзилай Н. Преимущества метформина в ослаблении признаков старения. *Сотовый метаболизм*. 2020; 32 :15–30. 10.1016/j.cmet.2020.04.001 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

62. ДеВито Л.М., Барзилай Н., Куэрво А.М., Нидерхофер Л.Дж., Милман С., Левин М., Промислоу Д., Ферруччи Л., Кучел Г.А., Манник Дж., Джастис Дж., Гонсалес М.М., Киркланд Дж.Л. и др. Увеличение продолжительности жизни и здоровья человека: доклад симпозиума. *Энн NY Acad Sci*. 2022 г.; 1507 : 70–83. 10.1111/nyas.14681 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

63. фон Зглиници Т., Варела Ньюто И., Брайтс Д., Карагианни Н., Ортолан С., Георгопулос С., Кардосо А.Л., Новелла С., Леппердингер Г., Тренделенбург А.У., ван Ос Р. Старение мышей: концептуальный подход. *Дев, стареющий мех*. 2016; 160 : 34–40. 10.1016/j.mad.2016.07.004 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

64. Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, de Angelis MH, Guedes JR, Brito MA, Ortolano S, Pani G, Athanasopoulou S, Gonos ES, Schosserer M, Grillari J, Peterson P, et al. На пути к биомаркерам слабости: кандидаты из генов и путей, регулирующих старение и возрастные заболевания. *Старение Res Rev*. 2018; 47 : 214–77. 10.1016/j.arr.2018.07.004 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

65. Kuo PL, Schrack JA, Shardell MD, Levine M, Moore AZ, An Y, Elango P, Karikkineth A, Tanaka T, de Cabo R, Zukley LM, AlGhatrif M, Chia CW, et al. Дорожная карта для построения фенотипической метрики старения: выводы Балтиморского лонгитюдного исследования старения. *J Интерн Мед*. 2020; 287 : 373–94. 10.1111/joim.13024 [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

66. Кембрий. <https://www.cambrianbio.com/>.

67. Биозейдж. <https://bioagelabs.com/>.

68. ВитаДАО. <https://www.vitadao.com/>.

69. Фонд долголетия. <https://lvf.vc/>.