4. Воронков А. В., Оганесян Э. Т., Геращенко А. Д. Аспекты актопротекторной активности некоторых природных соединений различной химической структуры. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2017;7(1):92-96. [Voronkov A. V., Oganesyanyan E. T., Gerashchenko A. D. Aspekty aktopektornykh aktivnosti nekotorykh prirodnykh soedineniy razlichnoy khimicheskoy struktury. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika*. – *Sports medicine: science and practice*. 2017;7(1):92-96. (In Russ.)].
5. Шабанов П. Д. Метапрот – новый противоастенический препарат с психоактивирующими свойствами. *РМЖ*. 2009;17(20):1406-1407. [Shabanov P. D. Metaprot – novyy protivooastenicheskiy preparat s psikhoaktiviruyushchimi svoystvami. *RMZh*. – *RMJ*. 2009;17(20):1406-1407. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Воронков Андрей Владиславович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии; e-mail: prohor.77@mail.ru

Геращенко Анастасия Дмитриевна, аспирант; тел.: 89288208954; e-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 575.74:576.75:612 (616.092)

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14033>

ISSN – 2073-8137

СТАРЕНИЕ КАК КОМПЛЕКС УНИВЕРСАЛЬНЫХ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

И. А. Соловьёв^{1, 2}, М. В. Шапошников¹, А. В. Мелерзанов³, А. А. Москалев^{1, 2, 3, 4}

¹ Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, Сыктывкар, Россия

² Сыктывкарский государственный университет, Россия

³ Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный, Россия

⁴ Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия

AGING AS A COMPLEX OF TYPICAL PATHOPHYSIOLOGICAL PROCESSES

Solovev I. A.^{1, 2}, Shaposhnikov M. V.¹, Melerzanov A. V.³, Moskaev A. A.^{1, 2, 3, 4}

¹ Institute of Biology of Komi Science Center of Ural Branch of RAS, Syktyvkar, Russia

² Syktyvkar State University, Russia

³ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

⁴ V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia

Старение связано с постепенным снижением адаптивных способностей организма и нарушениями нормального функционирования практически всех органов и систем, что приводит к ухудшению качества жизни, негативно сказывается на социализации и психическом здоровье людей, увеличивается риск смерти с возрастом. Мы рассматриваем старение как комплекс прогрессирующих взаимосвязанных изменений, который реализуется через типовые патологические процессы, такие как гипертрофия, дистрофия, атрофия, гиперплазия, метаплазия, дисплазия, инволюция, необратимое и обратимое повреждение клеток, апоптоз, некроз, клеточное старение, воспаление, фиброз и др. Подобный подход позволяет рассматривать элементарные патологические процессы в качестве потенциальных мишеней для различных интервенций, направленных на замедление или обращение вспять процесса старения.

Ключевые слова: старение, альтерация, типовые патологические процессы

Aging is associated with progressing decline in adaptive abilities in organisms and leads to physiological discoordination of different organs and systems, which negatively influences quality of life and hinders socialization and sanity; at the same time all these factors are connected to the risk of death growth. In the present paper we regard aging as a developing complex of linked changes, realizing via typical pathological processes: inflammation, hypertrophy, dysplasia, apoptosis, necrosis, fibrosis, etc. The suggested approach permits to identify basic pathological processes as targets which might be modified by multiple anti-aging interventions. The review contains the table of pathological processes organized in the connection to systems and organs and the conceptual scheme where the alterative origin of aging processes is shown.

Keywords: aging, alteration, typical pathological processes

Для цитирования: Соловьёв И. А., Шапошников М. В., Мелерзанов А. В., Москалев А. А. СТАРЕНИЕ КАК КОМПЛЕКС УНИВЕРСАЛЬНЫХ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):272-277. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14033>

For citation: Solovev I. A., Shaposhnikov M. V., Melerzanov A. V., Moskaev A. A. AGING AS A COMPLEX OF TYPICAL PATHOPHYSIOLOGICAL PROCESSES. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):272-277. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14033> (In Russ.)

В настоящее время ведется дискуссия о возможности присвоения старению статуса нозологической единицы [1]. Однако, например, синдром Хатчинсона – Гилфорда, характеризующийся ускоренным старением, уже признан заболеванием, в то время как синдромы, характерные для собственно старения, до сих пор не имеют такого статуса. Исключением стала саркопения, вошедшая в МКБ-10 в 2016 г. [2]. Стоит отметить, что остеопороз был признан болезнью лишь в 1994 г., а болезнь Альцгеймера долгое время считалась «нормальным» проявлением старения [1].

В настоящее время получила развитие примиряющая сторонников и противников признания старения болезнью концепция континуума заболеваний, ассоциированных со старением. Согласно С. Franceschi с соавт. [3], возрастные заболевания и гериатрические синдромы являются частью континуума, который ограничен, с одной стороны, существованием супердолгожителей, до глубокой старости не страдающих возраст-зависимыми заболеваниями/гериатрическими синдромами, и, с противоположной стороны, людей, страдающих как минимум от одного возрастного заболевания или гериатрического синдрома, в возрастах от 60 до 80 лет. С этой точки зрения старение-ассоциированные заболевания можно рассматривать как пример ускоренного старения.

Существует ряд указаний на единство патогенетических детерминант болезней и старения. Характерные для старости опухолевые, кардиоваскулярные заболевания и сахарный диабет второго типа практически не встречаются у пожилых больных с синдромом Ларона, у которых регистрируется дефект гена *GHR*, кодирующего рецептор соматотропного гормона, вызывающий карликовость [4]. Как известно, генетический дефект, встречающийся при синдроме Ларона, в экспериментах на мышах способствует замедленному старению и долголетию [5]. Долгожители среди людей на 18–24 года позже заболевают возраст-зависимыми болезнями (опухолевыми, сердечно-сосудистыми, сахарным диабетом 2 типа, гипертонией, остеопорозом) [6].

Установлены связи между ассоциированными со старением генными сетями и манифестацией различных заболеваний [7, 8]. Концепция, которая связывает молекулярно-генетические основы старения с хроническими заболеваниями, получила название «Geroscience» [9]. Старение сочетает в себе как генетически детерминированные явления, так и случайные события, происходящие в результате взаимодействия организма со средой. Цель этого обзора – выявить закономерности в формировании клинической картины старения и возрастных заболеваний, указывающие на то, что в основе лежат общие элементарные патологические процессы, ведущие своё начало от нарушения гомеостаза под воздействием факторов внутренней и внешней среды.

Патологические процессы, характерные для стареющего организма человека, альтеративные и адаптивные изменения тканей и органов. Патологический процесс представляет собой возникающую последовательно и прирастающую закономерно цепь реакций, являющихся ответом на воздействие патогенного фактора, нарушающего нормальное течение биологических процессов. Атрибуты, свойственные патологическим процессам: полиэтиологичность, универсальность (протекают безотносительно нозологии), стереотипность, аутохтонность (развитие независимое от экспозиции индуцирующему фактору),

эквивалентность (множественность механизмов реализации).

Альтерации являются элементарными актами формирования ответа клетки на то или иное воздействие и характерны для всех эукариот. Фактически, альтерации представляют первичный ответ клетки на неблагоприятное воздействие среды и создают предпосылки для устойчивого формирования стресс-ответа и адаптации или гибели [10].

Задачей настоящего концептуального обзора является инвентаризация тканевых патологических изменений, следующих за альтеративными в качестве адаптивных или индуцирующих протекание патологического процесса в дальнейшем. Патологические преобразования тканей схожи с молекулярными детерминантами старения, используемыми в качестве его биомаркеров [11]. Учитывая общность принципов эпигенетической регуляции для разных типов клеток, можно предположить, что большинство альтеративных и адаптивных процессов вне зависимости от их принадлежности к заболеванию имеют общую молекулярно-генетическую основу [12].

В первую очередь, доминирующим в феноме стареющего организма альтеративным изменением ткани является дистрофия, которая представляет собой нарушение обмена веществ клеток, индуцирующая преобразования структур и сдвиги пластических процессов [13]. Можно выделить также и основные процессы, ведущие к дистрофии, – это аномальный синтез, инфильтрация, фанероз (распад), излишние трансформация и накопление (в контексте старения особенно актуальны липофусциновая и амилоидная дистрофии).

Анализ источников литературы показывает, что все возрастные изменения тканей укладываются в классификации альтеративных процессов: повреждения клеток либо их последствий в качестве стойких адаптивных изменений (табл.). Некоторые из альтеративных процессов модифицируемы и обратимы [14, 15, 16], более того, современная биомедицинская наука предлагает множество решений этой проблемы в контексте старения. Выделяются несколько подходов: индукция репарации и регенерации различными факторами, замещение поврежденных клеток стволовыми и дифференцированными (клеточная терапия), дедифференцировка эпигенетическими подходами и гормонами, элиминирование поврежденных клеток таргетными цитотоксикантами (сенолитиками), замена тканей и органов и многие другие тактики [14, 17].

Концептуальная схема патогенеза старения. В различных системах органов пожилых людей наблюдаются преимущественно процессы инволюции, выражающиеся в увеличении доли соединительной ткани (фиброз), атрофии, дистрофиях различных типов, нередко гипертрофия и склероз, реже встречаются метаплазия и/или неоплазии, а также иные адаптивные изменения.

Известно, что фиброз является реакцией организма на хроническое воспаление. Например, разрастание соединительной ткани позволяет изолировать участок локализации воспалительного процесса от здоровых клеток [18], что можно представить как адаптацию к хроническому возраст-зависимому воспалению «inflammageing» (англ. *Inflammation* – воспаление, *ageing* – старение) [19]. В контексте этой проблемы уместно упомянуть концепцию академика А. А. Богомольца о соединительнотканной природе старения [20]. Однако с современных позиций становится очевидна вторичность процесса замещения клеток в очагах воспаления фибробластами [19].

Таблица

Возрастные патологические изменения тканей в различных органах

Система и/или органы	Патологические изменения	Источники
Нервная система	Олигодендроглиоз, астроглиоз, хроническое воспаление, активация микроглии, некроз, балонная, липофусциновая, амилоидная, нейроаксональная и др. дистрофии, атрофия	[22, 23, 24]
Сердечно-сосудистая система	Склероз, хроническое воспаление, фиброз (интимы), гиперплазия (интимы), кальциноз лимфатических сосудов, артерий, гипертрофия, неоплазии, кальцификация клапанов, жировая дистрофия, амилоидная дистрофия	[25, 26]
Опорно-двигательный аппарат	Липофусциновая дистрофия, жировая дистрофия, денервационная дистрофия, атрофия (мышц), фиброз, кальцификация	[27, 28, 29, 30]
Скелет	Некроз остеоцитов, склероз, резорбция костной ткани, кальцификация, дистрофия хрящей, гиалиноз хрящей	[31, 32, 33]
Кожа	Атрофия, ороговение, утрата коллагеновых волокон и их объема, эластоз, неоплазии	[34, 35, 36]
Система пищеварения	Хроническое воспаление, атрофия, гиперплазия, дисплазия, метаплазия, неоплазии, склероз, фиброз, дистрофия фундальных желез, жировая дистрофия (стеатоз – NAFLD)	[37, 38, 39]
Дыхательная система	Атрофия, метаплазия, гиперплазия, хроническое воспаление, окостенение хрящей гортани, ороговение эпителия гортани, кальцификация реберных хрящей	[40, 41, 42]
Эпифиз	Глиоз, склероз, фиброз, дисциркуляторная атрофия (альвеолярный эпифиз)	[43]
Гипофиз	Интерстициальный периваскулярный фиброз, чешуйчатая метаплазия, амилоидная дистрофия, аденома	[44]
Щитовидная железа	Гипертрофия и гиперплазия (зобные изменения), склероз, атрофия, фиброз, лимфоплазмоцитарная инфильтрация	[45]
Паращитовидные железы	Неоплазия, гиперплазия, жировая дистрофия	[46]
Тимус	Липоматоз, склероз стромы, атрофия паренхимы	[47]
Надпочечники	Нодулярная гиперплазия, инфильтрация лимфоцитов, аденомы, атрофия коркового слоя	[48]
Поджелудочная железа	Хроническое воспаление, склероз, фиброз, липоматоз, амилоидная дистрофия, неоплазии	[49]
Гонады	<i>Мужские</i> Фиброз интерстиции, хроническое воспаление, гиалиноз, гранулемы, атрофия, неоплазии, лимфоцитарная инфильтрация <i>Женские</i> Фиброз, атрофия, стромальная гиперплазия, гипертекоз	[50, 51]
Выделительная система и уrogenитальный тракт	Гломерулосклероз, тубулярная атрофия, интерстициальный фиброз, фиброз интимы локальных артерий, атрофия эпителия уrogenитального тракта, фиброз, склероз, дисплазия, неоплазии, коллагеноз, атрофия, гиперплазия, амилоидная дистрофия	[52, 53, 54]
Глобальные процессы	Гипоксия, инсулинорезистентность, лептинорезистентность, аутоиммунитет, дефицит половых гормонов, недостаточность питания, сенесценция, дисциркуляторные дистрофия, хроническое воспаление	[3]

Ключевая роль в концептуальной модели старения отводится процессам альтерации и медиаторам воспаления (рис.). В данной схеме все виды стресса представлены как вторичные, являющиеся результатом альтеративных процессов, первичные же средовые воздействия в рамках схемы имеют статус флогенов (греч. *phlogosis* – воспаление).

Данная схема устанавливает преемственность процессов патологического преобразования тканей, ведущих в итоге с возрастом к гибели организма. Альтерация тканей является первичным ответом на любое неблагоприятное воздействие, как экзо-, так и эндогенное. Именно в ней мы видим старт самого процесса старения, начинающегося еще в утробе. Альтерированные клетки, в том числе и стволовые, накапливаются в тканях не в равных количествах, вследствие уникальности адаптивного коридора каждой клеточной линии и разнообразия эпигеномов, транскриптомов, протеомов и метаболомов, определяющих эндофенотипы старения.

В рамках настоящей модели стресс-индуцированное клеточное старение представля-

ет собой третичную альтерацию, поскольку может быть вызвано эндогенным (вторичным) генотоксическим стрессом (следствием событий вторичной альтерации).

Старение в целом представляется гетеротопным многофакторным патологическим процессом гетерохронной и гетерокинетичной деконструкции гомеостатических и гомеодинамических механизмов, который характеризуется повышением риска смерти и накоплением повреждений структур различных уровней организации и сопряжен с утратой способности осуществлять обработку сигналов об этих повреждениях и адекватно репарировать их вследствие декоординации ответственных сигнальных каскадов.

Обобщая представленные в литературе факты [21], можно сказать, что в основе старения и возраст-зависимых заболеваний лежат общие элементарные патофизиологические процессы. Между болезнями старения и физиологическим старением различия не в механизмах, а в скорости протекания этих процессов.

Рис. Роль фундаментальных компонентов старения без молекулярно-генетической специфики процессов.

Обозначения: [] – экзогенные повреждающие факторы; [] – эндогенные повреждающие факторы; [] – медиаторы воспаления;

→ – причинно-следственные связи; — – отрицательная связь; NO – оксид азота, АФК – активные формы кислорода, SASP – senescence-associated secretory phenotype (секреторный фенотип, ассоциируемый со старением)

Изложенная модель взаимосвязи старения и возраст-зависимых заболеваний имеет практическое применение. Многие из перечисленных выше процессов могут быть модифицированы [17]. Арсенал средств коррекции постоянно растёт, в него входят фармакологическая коррекция, *in vivo* и *ex vivo* генная терапия, клеточная терапия, замена органов. Это позволит затормозить патологическое преобразование тканей, которое трудно регистрируемо на ранних стадиях и, как правило, необратимо на поздних. Основная проблема потенциальных интервенций видится в сохранении интенсивности регенеративных процессов без их дрейфа в неопластические под действием микроокружения.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания по темам «Молекулярно-генетические механизмы старения, продолжительности жизни и стрессоустойчивости *Drosophila melanogaster*» № гос. регистрации AAAA-A18-118011120004-5 и «Комбинация факторов различной природы (пониженная температура, отсутствие освещения, ограничительная диета и воздействие геропротектора) для максимального увеличения продолжительности жизни особей рода *Drosophila*» № 18-7-4-23, № гос. регистрации AAAA-A18-118011120008-3.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Bulterijs S., Hull R. S., Bjork V. C., Roy A. G. It is time to classify biological aging as a disease. *Frontiers of Genetics*. 2015;6:205. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00205>
- Anker S. D., Morley J. E., von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *Journal Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512-514. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12147>
- Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A. [et al.]. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Frontiers in Medicine*. 2018;5(61). <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00061>
- Gallagher E. J., LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer. *Endocrinology*. 2011;152(7):2546-2551. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0231>
- Masternak M. M., Bartke A., Wang F., Spong A., Gesing A. [et al.]. Metabolic effects of intra-abdominal fat in GHRKO mice. *Aging cell*. 2012;11(1):73-81. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0231>
- Ismail K., Nussbaum L., Sebastiani P., Andersen S., Perls T. [et al.]. Compression of morbidity is observed across cohorts with exceptional longevity. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(8):1583-1591. <https://doi.org/10.1111/jgs.14222>
- Wolfson M., Budovsky A., Tacutu R., Fraifeld V. The signaling hubs at the crossroad of longevity and age-related disease networks. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009;41(3):516-520. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.026>
- Yang J., Huang T., Song W. M., Petralia F., Mobbs C. V. [et al.]. Discover the network mechanisms underlying the connections between aging and age-related diseases. *Scientific Reports*. 2016;6:32566. <https://doi.org/10.1038/srep32566>
- Kennedy B. K., Berger S. L., Brunet A., Campisi J., Cuervo A. M. [et al.]. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709-713. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.039>
- Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
- López-Otín C., Blasco M. A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Benayoun B. A., Pollina E. A., Brunet A. Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2015;16(10):593-610. <https://doi.org/10.1038/nrm4048>
- Warburg M., Möller H. U. Dystrophy: a revised definition. *Journal of Medical Genetics*. 1989;26(12):769-771. <https://doi.org/10.1136/jmg.26.12.769>
- de Magalhães J. P. The scientific quest for lasting youth: prospects for curing aging. *Rejuvenation Research*. 2014;17(5):458-467. <https://doi.org/10.1089/rej.2014.1580>
- Campana L., Iredale J. P. Regression of Liver Fibrosis. *Seminars in Liver Disease*. 2017;37(1):1-10. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597816>
- Kamble R. B., Babu S., Nagaraj D., Mudakavi S. J. Time bound regression of pituitary hyperplasia in primary pituitary hypothyroidism following treatment. *West African Journal of Radiology*. 2016;23(1):20. <https://doi.org/10.4103/1115-3474.162145>
- Moskalev A. A., Proshkina E. N., Belyi A. A., Solov'yev I. A. Genetics of aging and longevity. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2017;7(4):369-384. <https://doi.org/10.1134/S2079059717040074>
- Ueha S., Shand F. H., Matsushima K. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis. *Frontiers in Immunology*. 2012;10(3):71. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00071>
- De Martinis M., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Letters*. 2005;579(10):2035-2039. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.02.055>
- Bohomolets O. O. The prolongation of life. Translated by Karpovich PV MD, Bleeker S. New York: Essential Books, Duell, Sloan & Pearce; 1946.
- Moskalev A., Shaposhnikov M., Solov'yev I. Studying the geroprotective effects of inhibitors suppressing aging-associated signaling cascades in model organisms. *Medical news of North Caucasus*. 2017;12(3):342-347. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12090>
- Jellinger K. A., Attems J. Challenges of multimorbidity of the aging brain: a critical update. *Journal Neural Transmitters (Vienna)*. 2015;122(4):505-521. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1288-x>
- Satoh A., Imai S. I., Guarente L. The brain, sirtuins, and ageing. *Nature reviews Neuroscience*. 2017;18(6):362-374. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.42>
- Schochet S. S. Neuropathology of aging. *Neurologic Clinics*. 1998;16(3):569-580. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(05\)70081-5](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(05)70081-5)
- Kawakami R., Nakagami H., Noma T., Ohmori K., Kohno M. [et al.]. RANKL system in vascular and valve calcification with aging. *Inflammation and Regeneration*. 2016;36(1):10. <https://doi.org/10.1186/s41232-016-0016-3>
- Lin M., Lin S. L., Wang K. L., Kuo H. W., Tak T. Effect of aging on human circulatory system in normotensive healthy subjects. *The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc.* 2014;23(4):233-242. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1374735>
- Brack A. S., Conboy M. J., Roy S., Lee M., Kuo C. J. [et al.]. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science*. 2007;317(5839):807-810. <https://doi.org/10.1126/science.1144090>
- Hulver M. W., Dohm G. L. The molecular mechanism linking muscle fat accumulation to insulin resistance. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004;63(2):375-380. <https://doi.org/10.1079/PNS2004351>
- Siparsky P. N., Kirkendall D. T., Garrett W. E. Muscle changes in aging: understanding sarcopenia. *Sports health*. 2014;6(1):36-40. <https://doi.org/10.1177/1941738113502296>
- Sousa-Victor P., Garcia-Prat L., Serrano A. L., Perdigueiro E., Munoz-Canoves P. Muscle stem cell aging:

- regulation and rejuvenation. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 2015;26(6):287-296. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.03.006>
31. Almeida M., O'Brien C. A. Basic biology of skeletal aging: role of stress response pathways. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2013;68(10):1197-1208. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt079>
32. Boskey A. L., Coleman R. Aging and bone. *Journal of Dental Research*. 2010;89(12):1333-1348. <https://doi.org/10.1177/0022034510377791>
33. McClung M., Baron R., Bouxsein M. An update on osteoporosis pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Bone*. 2017;98:37. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.02.013>
34. Khavkin J., Ellis D. A. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2011;19(2):229-234. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2011.04.003>
35. Krutmann J., Boulou A., Sore G., Bernard B. A., Passeron T. The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science*. 2017;85(3):152-161. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.09.015>
36. Montagna W., Carlisle K. Structural changes in aging human skin. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1979;73(1):47-53. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12532761>
37. Brunt E. M., Janney C. G., Di Bisceglie A. M., Neuschwander-Tetri B. A., Bacon B. R. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(9):2467-2474. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x>
38. D'Souza A. L. Ageing and the gut. *Postgraduate Medical Journal*. 2007;83(975):44-53. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.049361>
39. Sheedfar F., Di Biase S., Koonen D., Vinciguerra M. Liver diseases and aging: friends or foes? *Aging Cell*. 2013;12(6):950-954. <https://doi.org/10.1111/ace.12128>
40. Mora A. L., Rojas M., Pardo A., Selman M. Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, a progressive age-related disease. *Nature reviews Drug discovery*. 2017;16(11):755-772. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.170>
41. Selman M., Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(10):1161-1172. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2221PP>
42. Arieti S. The pineal gland in old age. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1954;13(3):482-491.
43. Sano T., Kovacs K. T., Scheithauer B. W., Young W. F. Aging and the human pituitary gland. *Mayo Clinic proceedings*. 1993;68(10):971-977. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62269-1](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62269-1)
44. Jasim S., Gharib H. Thyroid and Aging. *Endocrine Practice*. 2017;24(4):369-374. <https://doi.org/10.4158/EP171796.RA>
45. Волков В. П. Функциональная морфология парашитовидных желёз человека в возрастном аспекте. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2014;32:6-16. [Volkov V. P. Funkcionalnaya morfologiya parashchitovidnyh zhelyoz cheloveka v voznrastnom aspekte. *Sovremennaya medicina: aktualnye voprosy*. – *Modern medicine: current issues*. 2014;32:6-16. (In Russ.)].
46. Steinmann G. G. Changes in the Human Thymus During Aging. In: Müller-Hermelink H. K., ed. *The Human Thymus: Histophysiology and Pathology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986.
47. Dobbie J. W. Adrenocortical nodular hyperplasia: the ageing adrenal. *The Journal of Pathology*. 1969;99(1):1-18. <https://doi.org/10.1002/path.1710990102>
48. Neville A. M., O'Hare M. J. Histopathology of the human adrenal cortex. *Clinics in endocrinology and metabolism*. 1985;14(4):791-820. [https://doi.org/10.1016/S0300-595X\(85\)80078-5](https://doi.org/10.1016/S0300-595X(85)80078-5)
49. Proshchina A. E., Barabanov V. M., Krivova Y. S., Save-lyev S. V. Structure and immunohistochemical changes of human pancreas in aging and diabetes mellitus. *Morphological Newsletter*. 2011;19(2):56-61.
50. Laszczyńska M., Brodowska A., Starczewski A., Masiuk M., Brodowski J. Human postmenopausal ovary – hormonally inactive fibrous connective tissue or more? *Histology and histopathology*. 2008;23(2):219-226. <https://doi.org/10.14670/HH-23.219>
51. Paniagua R., Martin A., Nistal M., Amat P. Testicular involution in elderly men: comparison of histologic quantitative studies with hormone patterns. *Fertility and Sterility*. 1987; 47(4): 671-679. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59120-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59120-1)
52. Hommos M. S., Glasscock R. J., Rule A. D. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(10):2838-2844. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017040421>
53. Zhou X. J., Rakheja D., Yu X., Saxena R., Vaziri N. D., Silva F. G. The aging kidney. *Kidney International*. 2008;74(6):710-720. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.319>
54. Griebing T. L. *Geriatricurology*. NewYork: Springer; 2014.

Сведения об авторах:

Соловьёв Илья Андреевич, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной радиобиологии и геронтологии, аспирант; тел.: 88212312894; e-mail: ilyasolovev-ksc@yandex.ru

Шапошников Михаил Вячеславович, кандидат биологических наук, доцент кафедры экологии, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной радиобиологии и геронтологии; тел.: 88212312894; e-mail: shaposhnikov@ib.komisc.ru

Мелерзанов Александр Викторович, кандидат медицинских наук, декан факультета биологической и медицинской физики; тел.: 84954085627; e-mail: m83071@gmail.com

Москалев Алексей Александрович, доктор биологических наук, профессор, профессор РАН, чл.-кор. РАН, заведующий лабораторией молекулярной радиобиологии и геронтологии; заведующий кафедрой экологии; тел.: 88212312894; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru