

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
EDITORIAL ARTICLE<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.3.EDT.1>
УДК 57.017.3:577.3:575.8**ДУАЛИЗМ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)****В.Н. Шабалин**

Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, ул. Балтийская, д. 8, г. Москва 125315, Россия

Резюме. Процесс старения представляет собой одну из самых сложных проблем в биологии. В сотнях научно-исследовательских институтов во всём мире ведутся исследования старения, протекающего на различных уровнях структурной организации живой материи. Опубликованы результаты многих тысяч работ по изучению этого явления. Предложено более 300 теорий, пытающихся объяснить причины старения. При этом важно отметить, что практически все теории связывают старение с накоплением в организме негативных изменений в молекулах, клетках. Складывается впечатление, что человек (или особь другого вида) живёт для того, чтобы внести негативные изменения в структуру живой материи. Однако это противоречит тому факту, что повреждения и деструктивные изменения не могут обеспечить прогресс в эволюционном развитии жизни. В статье сделана попытка найти причину этого противоречия. Автор выдвигает положение о двойственной функции процесса старения в развитии живой материи: с одной стороны, старение вызывает деградацию организма как системы, с другой, – обеспечивает структурное совершенствование его тканей на молекулярном уровне. То есть старение, как основной механизм эволюции, направлено не на сохранение организма как системы, а на сохранение его отдельных элементов (информационных блоков), представляющих интерес для построения новых структур живой материи в целом. Из этих информационных блоков формируется эволюционная лестница, по которой живая материя поднимается на более высокий уровень своего развития. Старение – не распад и не повреждение, а механизм перевода одной структуры живой ткани в другую – более совершенную, с сохранением её в виде потенциальной фазы для использования новыми клеточными поколениями того же организма или другими организмами.

Ключевые слова: старение [D000375]; эволюция [D005075]; биология старения [D001695]; молекулярные механизмы [D008958]; структурная организация [D002477]; живая материя [D049109]; клеточное старение [D016922]; эволюционное развитие [D019143].

Конфликт интересов. Шабалин В.Н. является главным редактором журнала. В принятии решения о публикации работы участия не принимал.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шабалин В.Н., Дуализм процесса старения (аналитический обзор). Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2025;15(3):6–30. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.3.EDT.1>

DUALISM OF THE AGING PROCESS (ANALYTICAL REVIEW)**Vladimir N. Shabalin**

Medical University "Reaviz", 227, Chapayevskaya St., Samara, 443001, Russia

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Abstract. The aging process is one of the most complex problems in biology. Hundreds of research institutes around the world are studying aging at various levels of the structural organization of living matter. The results of many thousands of studies on this phenomenon have been published. More than 300 theories have been proposed that attempt to explain the causes of aging. It is important to note that almost all theories associate aging with the accumulation of negative changes in molecules and cells in the body. It seems that a person (or an individual of another biological species) lives in order to make negative changes in the structure of living matter. However, this contradicts the fact that damage and destructive changes cannot ensure progress in the evolutionary development of life. The article attempts to find the cause of this contradiction. The author puts forward a position on the dual function of the aging process in the development of living matter: on the one hand, aging causes degradation of the organism as a system, on the other, it ensures the structural improvement of its tissues at the molecular level. That is, aging, as the main mechanism of evolution, is aimed not at preserving the organism as a system, but at preserving its individual elements (information blocks) that are of interest for building new structures of living matter as a whole. An evolutionary ladder is formed from these information blocks, along which living matter rises to a higher level of its development. Aging is not decay or damage, but a mechanism for transferring one structure of living tissue to another – more perfect, with its preservation in the form of a potential phase for use by new cellular generations of the same organism or other organisms.

Keywords: aging [D000375]; evolution [D005075]; biology of aging [D001695]; molecular mechanisms [D008958]; structural organization [D002477]; living matter [D049109]; cellular aging [D016922]; evolutionary development [D019143].

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Competing interests. Shabalin V.N. is the editor-in-chief of the journal. He did not participate in the decision to publish the work.

Cite as: Shabalin V.N. Dualism of the Aging Process (analytical review). Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health. 2024;15(3):6–30. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.3.EDT.1>



Состояние проблемы

Проблема старения в течение веков влечёт к себе биологов, медиков, философов, демографов, а в последнее время и представителей точных наук – физиков, химиков, математиков, а также экономистов, культурологов и других специалистов. Вместе с тем, до сих пор в геронтологии не существует общепризнанной теории старения. Несмотря на очевидность изменений организма при старении, само понятие «старение» остаётся размытым. Причина такого положения состоит в том, что жизнь представляет собой сложную систему, состоящую из множества взаимодействующих элементов с контурами обратной связи, иерархической структурой, нелинейной динамикой и эмерджентными свойствами [1]. Все эти динамические элементы жизни объединены принципом самоорганизации. Пока этот великий имманентный принцип остаётся глубочайшей загадкой [2]. Согласно современным научным представлениям самоорганизация лежит в основе эволюционного развития живой материи – все живые существа обретают формы и функции в результате самоорганизации [3]. Биологическая самоорганизация направляется и закрепляется естественным отбором, в ходе которого происходит сохранение наиболее устойчивых, гибких модульных систем, способных к дальнейшей адаптации [4].

И. Пригожин показал возможность возникновения в самоорганизующихся системах новых свойств и порядка – диссипативных структур, которые стабилизируются за счёт энергообмена с окружающей средой [5, 6]. Самоорганизация создаёт эмерджентность – явление, когда в системе возникают новые свойства или новое поведение, которые не имеют её отдельные компоненты [7, 8]. Роль старения в процессе эволюционной самоорганизации состоит в том, что она обеспечивает сохранение эмерджентных свойств, возникающих в процессе жизнедеятельности организма.

Взаимоотношения человека с микромиром, животным и растительным мирами – это фрагмент единого согласованного информационно-аналитического биосферного процесса. Человек питается живой материей – строит свои ткани из структур, созданных различными биологическими видами. Человек живёт в органическом тумане – молекулярном, клеточном, вирусном и прочем окружении, формируемом и вбрасываемом в биосферу различными организмами. Всё это через пищевой, водный и воздушный круговорот попадает в организм человека и перерабатывается: извлекается структурная информация, которая ассимилируется в его тканях, обеспечивая его непрерывное развитие [9]. Процесс старения в этом развитии занимает ведущее место, охватывая многочисленные биомеханизмы, обеспечивающие разнообразие его проявлений.

Научные подходы к изучению проблемы старения

Исторически сложилось так, что в науке всегда существовали две тенденции – редукционизм («понять всё больше о всё меньшем») и холизм («увидеть больше, пренебрегая меньшим»). Сегодня происходит гипертрофированное преобладание первой тенденции, под которую подпадает и изучение проблемы старения. Однако нужно учитывать, что мы просто не в состоянии понять систему на уровне анализа только её компонентов [10]. Тем не менее, все существующие гипотезы старения построены на монофакторном анализе. Так, И. Мечников причину старения видел в эндогенной интоксикации, Л. Силард – в радиационных повреждениях хромосом, А. Богомолец – в нарушениях соединительной ткани, Ф. Сайнекс – в ошибках ДНК, Д. Харман – в повреждении тканей свободными радикалами, Л. Оргел – в синтезе аномальных белков.

Подобно этим популярным теориям и все другие связывают старение с накоплением в организме негативных изменений в молекулах, клетках. Складывается впечатление, что человек (или особь другого вида) живёт для того, чтобы внести негативные изменения в структуру живой материи. Однако это противоречит тому факту, что повреждения и деструктивные изменения не могут обеспечить прогресс в эволюционном развитии жизни.

По утверждению некоторых авторов, эволюционная гипотеза рассматривает старение как один из механизмов, удаляющих из популяции особи, утратившие способность к размножению [11]. Однако, во-первых, все особи уйдут из популяции в связи со смертью, во-вторых, особи, утратившие способность к размножению, продолжают длительное время оставаться в составе популяции. По-видимому, в этом есть определённый эволюционный смысл.

Следует отметить, что перечисленные и другие теории и гипотезы пытаются определить универсальный фактор старения. В качестве таких факторов были предложены: митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, старческое воспаление, нарушение межклеточной коммуникации, нестабильность генома, истощение теломер, нарушение протеостаза, эпигенетические изменения, истощение стволовых клеток и другие причины [12]. Безусловно, весьма заманчиво найти причину старения в каком-либо одном факторе, тогда было бы легче найти средство, радикально меняющее сроки и качество жизни организма. Но, увы, процесс старения включает в себя все многочисленные составляющие (физические, химические, биологические, социальные), обеспечивающие динамику развития организма.

Большинство исследователей делят процесс старения на два основных варианта: старение

наследственно запрограммировано и старение вызывается внешними причинами [13-15]. Однако в таком делении заложена ошибка, так как нельзя рассматривать эти две базовые причины старения изолированно друг от друга. В процессе жизни организма они постоянно действуют вместе, и только их комбинация определяет характер старения и продолжительность жизни. Принципиальная возможность мутаций в ДНК клетки заложена в её функциональной программе, но конкретный вид мутации определяется мутагеном – внешним биологическим, химическим или физическим фактором.

Делаются попытки найти гены, обеспечивающие продолжительность срока жизни организма [16]. Но разве есть какой-либо ген, который не влияет на продолжительность жизни организма? Если такие предположения возникают, то это скорее результат далеко неполного изучения функций всего генетического аппарата. Влияние генетических факторов на продолжительность жизни организма можно рассматривать только как системную функцию генома в целом.

Подыгрывая несбыточным, но страстным мечтам людей о вечной молодости, в настоящее время продолжают исследования по омоложению генома и замедлению процессов старения [17]. История поиска источника вечной молодости начинается с незапамятных времён, о чём свидетельствует наследие, доставшееся нам от отцов античной медицины, средневековых алхимиков, экспериментаторов Нового Времени [18]. Увы, тысячелетние поиски средств омоложения пока не дали даже обнадеживающих результатов.

Совершенно иначе проблема старения представляется при переходе от редуccionного анализа к системному. Системный подход к проблеме старения может быть осуществлён с позиций интерактомики, которая занимается изучением взаимодействий между белками и другими молекулами внутри клетки, между организмами, между биологическими системами и их окружением. Это позволяет рассматривать биосистему в целом [19-21]. Интерактомика показывает, что только весь комплекс унаследованной и приобретённой информации, сосредоточенной в организме, решает вопрос о возможности развития всех сложных, высокодинамичных сплетений возрастных изменений в течение всего периода существования организма. Именно интерактомика, формируя логику развития живой природы, помогает избежать взаимного непонимания в научной среде.

Старение и патология

Наравне с проблемой старения в эволюционном движении жизни далеко не ясной остаётся и проблема патологии. Разделение понятий «здоровье» и

«болезнь» считается условным, а медицинская норма, включающая в себя широкий спектр здоровых и патологических состояний, идентична биологической норме [22]. Патологические формы старения, как и физиологическое старение, играют двоякую роль: с одной стороны – отягощают жизнедеятельность организма, а с другой – способствуют появлению специфических структур, обеспечивающих резистентность к негативным факторам окружающей среды. Ещё Лактанций в IV веке отмечал: «Все бедствия – и всего человечества, и отдельных людей, не бесполезны и ведут человечество, хотя и окольным путём, всё к той же одной цели, которая поставлена людям – совершенствованию» [23].

В процессе естественного отбора реакция организма на продолжающееся действие патогенных факторов постепенно приобретает целесообразный, адаптивный характер. Неспецифические факторы приспособления заменяются специфическими на основе адекватного усложнения структуры и функции. По морбидной концепции органического прогресса, для усложнения внутренней структуры организма недостаточно изменения лишь внешних условий существования (это способ идиоадаптации), необходимо также стойкое изменение внутреннего условия существования, т.е. болезнь [24].

Ни один организм никогда не пребывает в состоянии чисто физиологического развития, его жизнедеятельность – это патофизиологическое преобразование собственных тканей [25]. То есть эволюция всегда вкладывает в свои «рабочие инструменты» (организмы) в различных соотношениях и вариантах оба компонента развития живой материи – физиологический и патологический. Эта связь неразрывно существует на протяжении всей истории развития жизни и сохраняется как один из базовых принципов преобразования структуры живой материи. Патология – особый, отличный от физиологического способ сбора биологической информации. Молекулы в период болезни организма, переходя физиологически допустимые границы конформации, образуют нестандартные структуры, которые обеспечивают ему особые формы адаптации (дезадаптации). В эволюционном процессе дезадаптация играет не менее важную роль, чем физиологическая адаптация. Дезадаптация «ломает» предыдущие системы организма, сформированные в процессе филогенетического развития, снижает жизнедеятельность организмов и поэтому, как сиюминутное явление, имеет отрицательное значение, но в эволюционном плане она имеет грандиозное положительное значение [26]. То есть, болезнь представляет собой «нестандартный» вектор эволюционного развития.

Согласно постулату Вейсмана, все биологические индивиды объединены общим фенотипом и

единой программой для его построения (генотипом), передающимися по наследству [27]. Индивиды и виды живой природы не являются самостоятельными объектами эволюции, а работают в единстве генетически детерминированных способов качественного преобразования и наращивания информационных архивов живой материи и не могут существовать вне этого единства. Только теснейшая интеграция различных по своей генетически детерминированной специфике биологических видов и индивидов формирует взаимодополняющие способы анализа информационного содержания внутренней и внешней среды организмов. Интеграция обеспечивает развитие системной структуры биосферы, накопление в ней потенциальной и кинетической энергии, что представляет сущность тотального «старения» живой материи.

Белки как основные созидатели и хранители соматической информации

На долю белков приходится около 50% массы живой клетки. Каждая ядерная клетка вырабатывает молекулы белка, обеспечивая протеостаз – динамическую регуляцию сбалансированного протеома. Одна часть созданных белковых молекул используется для внутриклеточных репаративных процессов, другая часть (секретом) – выводится в общую циркуляцию. В клетках человека экспрессируется свыше 10000-13000 видов различных белков [28].

Белковая молекула не имеет статической формы, в результате метаболизма и действия на организм факторов внешней среды она находится в процессе непрерывных конформационных превращений. Конформация (фолдинг) белковых молекул – есть инициирующий фактор эволюционного преобразования живой материи. Чтобы понять общую динамику биологических процессов на уровне микромира организма следует учитывать, что общее число молекул белка в организме человека (предположительно, около 10^{15}) умноженное на потенциальные возможности фолдинга предоставляет широчайший потенциал для поиска наиболее эффективных тканевых структур живых организмов в процессе эволюционного развития [29-32].

Белковая молекула – это не только строительный блок жизни, а сложный информационный механизм, который постоянно собирает информацию, адаптируется, изменяется и передаёт накопленные «знания» структурам собственного организма и биосфере, обеспечивая непрерывность жизни в её многообразии [33, 34]. Стабильные или временные белково-белковые взаимодействия формируют основу регуляции и контроля внутри клетки посредством передачи внутренних и внешних сигналов [35]. Белки, их ассоциации и агрегации необходимы для многих процессов, которые играют основную роль в

различных биологических явлениях, от межклеточной передачи сигналов до развития заболеваний [36-38]. Образно говоря, белковые молекулы – это струны, на которых исполняется основная мелодия жизни.

Особого внимания при анализе механизмов старения заслуживает пятеричная структура белка. Она является пятым уровнем сложности белка в дополнение к первичной, вторичной, третичной и четвертичной структурам [39-41]. Для выполнения своих функций белкам часто требуется найти конкретный аналог, с которым (для архивирования информации) они будут связываться в течение относительно длительного времени. В очень переполненном цитозоле, в котором белки участвуют в обширной и сложной сети притягивающих и отталкивающих взаимодействий, такой поиск становится сложной задачей, потому что он включает выборку огромного пространства возможных партнёров, из которых очень немногие будут продуктивными. Решение этой проблемы требует, чтобы белки тратили как можно меньше времени на каждую встречу, чтобы они могли исследовать большее количество поверхностей, одновременно делая это взаимодействие как можно более интимным, поэтому, если они действительно сталкиваются с правильным партнёром, они вступают в прочный контакт. В этом смысле пятеричная структура является результатом ряда адаптаций, присутствующих на поверхности белков, которые позволяют белкам ориентироваться в сложной клеточной среде [42]. Можно предположить, что в процессе старения молекула в итоге сбора информации выходит на пятый этап фолдинга – свёртывается в архивный кокон (концентрат основной информации) – итог жизнедеятельности молекулы. В конечной фазе молекула может быть метаболизирована собственным организмом или выброшена в биосферу в виде «информационного кванта», который используется другими организмами. Подобные преобразования белковых молекул, входящих в структуру клетки, по мере их накопления определяют старение клетки.

Новую структурную информацию секретом белка передаёт геному соматических клеток, где решается вопрос о её сохранении на генетическом уровне и передаче дочерним клеткам [43-45].

Таким образом, колоссальный объём работы, который выполняет белковая молекула на протяжении своей жизни, с трудом поддаётся воображению. Но эта работа и является основой эволюции. Свойство белковой молекулы исключительно быстро менять структурную форму посредством распада одних химических связей и построения других в ответ на изменение химического состава окружения позволяет ей «просчитывать» тысячи тысяч различных структурных вариантов и выбирать самые эф-

фективные для построения наиболее совершенных форм живой материи. Отобранные варианты обеспечиваются прочными химическими связями и закладываются в «архивные блоки» структуры органических молекул. При заполнении «архивов» молекула утрачивает свои функциональные (аналитические) возможности, прекращается процесс её конформации, начинается её разложение. Однако блоки (олигопептиды) и аминокислоты распадающихся белковых молекул сохраняют специфические структуры, созданные организмом, которые передают соответствующую информацию формирующимся новым молекулам внутри организма или, при их выходе в биосферу, молекулам других организмов. Таким образом, процесс старения – не возрастная деградация организма, а «свёртывание в кокон» информации, собранной им в течение жизни.

Преобразования генома в процессе старения организма

Существующая классификация типов биологической изменчивости содержит множество противоречий, что зачастую служит источником взаимного непонимания между биологами. До сих пор нет общепринятого определения мутации, которое отделяло бы её от других типов изменчивости [46–49]. В том числе эпигенетические изменения также не имеют чёткого определения, их часто относят к процессам, близким к мутациям, используется термин «эпимутации» [50]. Во избежание этих противоречий возможно будет целесообразным относить к мутациям все изменения в информации, зашифрованной в структуре ДНК [51].

Позатипное развитие организма (зигота, эмбрион, плод, новорожденный, этапы молодости, зрелости, пожилого и старческого возраста) проходит «шагами» мутации генома и фолдинга белков [52, 53]. Помимо генетической информации, передающейся из поколения в поколение, каждый организм рождается с небольшим количеством новых генетических изменений (мутаций *de novo*), которые произошли либо во время формирования гамет, либо на постзиготическом этапе. В дальнейшем развитии организма новые мутации продолжают возникать на протяжении всей постнатальной и взрослой жизни как в соматических, так и в половых клетках [54]. С каждым возрастным этапом организма его геном и белки соматических клеток собирают информацию, поступающую от внешних и внутренних сигналов, преобразуют её и создают структурные архивы в тканях организма. Эти архивы занимают соответствующие объёмы в структуре клеток, чем снижают их функциональную активность, что в целом выражается в их старении.

Систематическое исследование, проведённое на разных видах млекопитающих, показало, что частота

соматических мутаций является основным фактором старения [55]. При этом полученные объективные результаты исследования возрастных изменений ДНК трактуются только как повреждения [56–60]. В то же время при анализе роли мутаций в процессе старения следует учитывать, что во многих случаях так называемое повреждение ДНК само по себе не влияет на функциональность и работоспособность клетки [61]. Более того, как отмечают некоторые исследователи, нарушения генетического аппарата клетки в процессе старения могут привести к активизации генов «молчащих» всю жизнь [62]. Безусловно, такие изменения нельзя относить к разряду повреждений. Интересен и тот факт, что мутации, считавшиеся ранее ненужными, могут стать полезными и повысить процент выживаемости данного организма и его потомков [63].

К непосредственным причинам повреждения ДНК относят целый спектр биохимических превращений: дезаминирование аминокислот [64], гликирование белков [65], укорочение теломер [66] и многие другие причины. Начиная с Л. Оргела [67], в последующем практически все современные исследователи считают, что при старении нарастает накопление повреждений ДНК [68, 69], что после каждого деления клетки происходит деградация генетической информации, содержащейся в хромосоме [70, 71]. Согласно теории ошибок, возрастные мутации в ДНК клетки влекут за собой синтез изменённых РНК, а это, в свою очередь, приводит к синтезу изменённых белков. Изменённые белки индуцируют синтез «неправильных» рибонуклеиновых кислот – возникает порочный круг.

Однако все эти и другие многочисленные механизмы, участвующие в возрастных преобразованиях тканевых структур, с большей вероятностью могут расцениваться как приспособительные механизмы, нежели как негативные факторы. Почему все мутации должны рассматриваться как повреждения, вызывающие нарушения функции клетки? Вредоносная ДНК – при физиологическом развитии процесса старения? Нет, это не вредоносная ДНК, а преобразованные генетические структуры, несущие в себе новую информацию, собранную на протяжении их жизненного цикла.

Эпигенетические модификации при старении клеток

Недавние исследования показали, что эпигенетические модификации играют ключевую роль при старении клеток [72]. Пластичность ДНК частично обусловлена эпигенетическими изменениями, которые влияют на работу клетки и могут передаваться будущим поколениям [73]. ДНК в организме постоянно выходит из равновесия под действием белков, манипулирующих ДНК [74]. Взаимодействия

между белком и ДНК обеспечивает обратную связь генотипов с фенотипами [75–77]. Эти взаимодействия свидетельствуют об обмене информацией между генетическими и соматическими структурами.

Механизмы эпигенетической изменчивости представляют собой весьма разнородную группу явлений [78]. Возрастные эпигенетические изменения включают метилирование ДНК, модификацию гистонов, ремоделирование хроматина, регуляцию некодирующих РНК и другие модулирующие действия [79, 80]. Среди перечисленных эпигенетических факторов эволюционного преобразования генома метилирование ДНК является наиболее изученным актом. Предположительно метилирование ДНК является способом реализации механизма запрограммированного старения [81]. Активность метилирования ДНК может изменяться и регулировать экспрессию генов в зависимости от возраста [82]. Глобальные уровни метилирования ДНК повышаются в течение первых нескольких лет жизни, а затем снижаются, начиная с позднего взрослого возраста [83]. Такая динамика активности метилирования указывает на физиологическую роль этого процесса. Важно отметить, что эпигенетические модификации обратимы: ДНК-метилтрансферазы, деметилазы и связанные с ними белки динамически осуществляют деметилирование ДНК [84, 85]. То есть можно предположить, что идёт процесс перепроверки и углублённой переработки собранной клеткой информации.

Роль регуляторных сетей генов в процессе старения выполняют эпигенетические регуляторы, отвечающие за реорганизацию и усиление определённых структур хроматина [86]. В процессе старения хроматин становится менее активным и уплотняется, связи между ДНК и белками хроматина также становятся более прочными [87, 88]. Эти изменения могут указывать на архивирование информации и формирование защиты информационных структур от ферментативного разрушения.

Участие внеклеточных нуклеиновых кислот в формировании биологической памяти

Информационное зондирование в организме, наряду с белками, осуществляют также внеклеточные (циркулирующие) нуклеиновые кислоты (вкНК). Они представлены в плазме крови, спинномозговой жидкости, слюне и других жидких средах организма [89]. Внеклеточная ДНК может проникать в клетки с последующей инкорпорацией в их геном [90]. Присутствие вкНК в циркулирующих жидкостях организма указывает на существование особого пути переноса генетической информации между клетками различных тканей организма и участия в их трансформации [91].

Таким образом, в организме идёт постоянная активная работа по коррекции изменений ДНК, отбору полезной информации и устранению малоперспективной для дальнейшего развития живой материи. Мутации формируют новые структуры тканей организма, которые несут в себе новые функции и определяют пределы эволюционных траекторий [92]. В результате непрерывного сбора органическими молекулами информации, поступающей из внешней или внутренней среды, и доставки её в геном соматических клеток происходят мутации – изменение генома, которое передаётся потомкам данной клетки. Наиболее значительные мутации соматических клеток в процессе эволюции могут транслироваться в геном половых клеток и изменять генофонд биологического вида [93]. Образно говоря, жизнь – это игра частей системы со своим окружением. В такой игре живая система запоминает удачные решения, приобретённые в предыдущих раундах, и использует их для поиска более совершенных решений в последующих раундах.

Система репарации изменённой ДНК

Особого толкования заслуживает положение о том, что скорость старения определяется соотношением между факторами повреждения, с одной стороны, и факторами репарации тканей организма – с другой. У клеток есть несколько механизмов восстановления и преодоления повреждений ДНК. Основной и наиболее универсальный механизм, используемый клетками млекопитающих для удаления изменённых оснований или нуклеотидов в ДНК, известен как эксцизионная репарация (BER – base excision repair). BER включает в себя несколько ферментов, в том числе ДНК-гликозилазы, эндонуклеазы AP, ДНК-полимеразы, ДНК-лигазы и вспомогательные белки, которые последовательно воздействуют на один и тот же повреждённый участок ДНК. Вместо того, чтобы объединяться в один стабильный мультисубъединичный комплекс, эти ферменты передают промежуточные продукты репарации между собой высоко скоординированным образом [94–96]. Если нарушения структуры ДНК удаётся исправить, клеточный цикл продолжается. В противном случае включаются молекулярные механизмы: либо сенесценция, либо апоптоз [97]. Сенесцентные (старые) клетки метаболически активны, но не делятся. Они не реагируют на ростовые факторы и устойчивы к апоптозу. Эти клетки имеют специфическую морфологию – они крупные, уплотнённые, с большим ядром, сильно вакуолизированы: в них сохраняется метаболизм, но значительно меняется профиль экспрессии генов [98]. Структура таких клеток свидетельствует о их высокой информационной насыщенности. По всей вероятности, сохраняющийся метаболизм сенесцентных клеток

полностью направлен на внутреннюю переработку собранной информации, что заставляет стареющую клетку отключаться от внешних функций.

При повышенном уровне повреждений ДНК протеостатические защитные механизмы, например, такие как аутофагия, активируются и становятся физиологически значимыми [99]. Но нужно учитывать, что аутофагия является важным элементом физиологического клиренса организма и, естественно, она должна активироваться по мере повышения количества метаболитов в организме при старении. Аутофагию также можно относить не только к механизмам репарации, но и к механизмам переработки информационных архивов и перевода молекулярных структур на более высокий функциональный уровень.

Важность эффективной системы «репарации» ДНК для достижения долголетия была отмечена в исследованиях на супердолгожителях (110 лет) и полусупердолгожителях (105 лет). С помощью полногеномного секвенирования и сравнения с молодыми людьми из тех же географических регионов авторы смогли выявить повышенную активность генов репарации ДНК у пожилых людей, а также более низкий уровень мутаций по сравнению с их молодыми сверстниками [100]. По-видимому, у долгожителей программа переработки информационных блоков ДНК нацелена на более долгую и, возможно, более качественную обработку.

Явление апоптоза в процессе старения

Особого внимания заслуживает явление апоптоза в процессе старения. Полагают, что наличие вредоносной ДНК инициирует каскады сигнализаций, приводящих к остановке клеточного цикла или апоптозу [101]. Апоптоз также связывают с «лимитом Хейфлика» [102, 103]. Следует отметить, что апоптоз имеет свои достаточно сложные механизмы реализации, в частности, в них участвуют сенолитики – небольшие молекулы, которые ингибируют белки антиапоптотических путей, что вызывает запуск апоптоза [104]. Дуализм апоптоза состоит в том, что он, с одной стороны, вызывает физиологическую гибель клетки, а с другой, не позволяет осуществлять её ферментативное разрушение. Это обеспечивает сохранение собранной клеткой информации. В процессе апоптоза стареющая клетка сама прекращает свои жизненные процессы без каких-либо негативных последствий для организма. Апоптоз не просто убирает из организма клетки, выполнившие свои физиологические функции, он позволяет клетке полностью выполнить свою жизненную программу – собрать определённую информацию, обработать её, заархивировать прочными химическими связями и вывести в биосферу для передачи другим организмам. Таким образом

апоптоз можно рассматривать как нормальный процесс, не только играющий важную роль в развитии организма, но и как важнейший механизм, регулирующий существование почти всего живого на Земле.

Роль внеклеточного матрикса в процессе старения

При анализе процесса старения необходимо также учитывать, что всю массу клеток в единый организм объединяет внеклеточный матрикс. Его основой является соединительная ткань, которая, помимо функции каркаса организма, осуществляет в организме связывание и коммуникацию клеток друг с другом. Считается, что стохастические неферментативные модификации внеклеточного матрикса запускают клеточное и другие виды старения, влияют на целостность барьеров органов и вызывают фиброз тканей [105]. Есть мнение, что в процессе старения молекулы внеклеточного матрикса повреждаются в результате многих модификаций, включая гликирование, сшивание и накопление, что приводит к повышению жёсткости матрикса [106]. При этом правомочна и другая версия: генетическая программа старения запускает модификации внеклеточного матрикса, используя жёсткость матрикса как фактор устойчивого хранения собранной информации.

Значение некоторых метаболических образований в процессе старения

Многие теории ставят в основу процесса старения действие на ткани отдельных физико-химических структур, образующихся в процессе метаболизма. Так, например, свободнорадикальная теория, предложенная Д. Харманом в 1956 г., утверждает, что старение происходит из-за накопления повреждений в клетках, нанесённых свободными радикалами [107]. Эта теория послужила базой для огромного количества работ [108–110]. В то же время ряд исследований отмечает иную роль свободных радикалов в организме. В частности, экспериментально показано, что у грызуна *Heteroscephalus glaber* (голый землекоп), который отличается исключительно высокой продолжительностью жизни, уровни активных форм кислорода и окислительных повреждений гораздо выше, чем у мыши (*Mus musculus*), живущей намного меньше [111]. Известно, что активные формы кислорода играют важнейшую роль в работе иммунной системы, межклеточном общении и стрессовых реакциях [112]. Показано, что свободные радикалы могут не только вызывать молекулярные повреждения в клетках, но и действуют как модуляторы физиологических процессов [113]. Представленные данные указывают на то, что свободные радикалы несут физиологическую функ-

цию, и только их избыточная продукция вследствие той или иной патологии вызывает негативные действия.

Роль «поперечных сшивок» в процессе старения

Теория старения от «поперечных сшивок» предполагает, что старение живых организмов обусловлено случайным образованием «сшивания» мостиков между молекулами белков и ДНК. Ковалентное связывание между белками и цепочкой ДНК приводит к образованию ДНК-белковых «сшивок» (DPC). Авторы этой теории считают DPC одним из наиболее вредных типов повреждений ДНК, приводящего к блокировке репликации и транскрипции ДНК [114]. В то же время есть и другое понимание значения уплотнения стареющих тканей. Показано, что повреждения ДНК и эндогенные продукты с карбонильными функциональными группами могут образовывать DPC в геномной ДНК в нормальных физиологических условиях [115]. Генетические мутации могут увеличивать или уменьшать энергию межмолекулярного связывания [116], что определяет образование «поперечных сшивок». Разнообразие и количество веществ, вызывающих «сшивки» в нашем организме так велико, что тут уже не спрашиваешь, достаточно ли этого, чтобы вызвать старение, а только удивляешься, почему старение протекает так медленно [117, 118]. Но не менее удивительно и то, почему «поперечные сшивки» большинством исследователей выводятся из сферы процессов физиологического старения в целом. Ускоренный процесс образования «поперечных сшивок», например при сахарном диабете, кардиопатологии и других заболеваниях, может быть рассмотрен как фактор адаптации [119]. Не является ли более вероятным предположение того, что сам процесс старения вызывает образование «поперечных сшивок» как механизм, повышающий защиту собранной новой генетической и соматической информации? Естественно предположить, что удержание архивной информации элементами клетки требует уплотнения структуры молекул и повышения прочности межмолекулярных связей, что и обеспечивают «поперечные сшивки».

Аутоиммунное старение

В последние годы внимание исследователей механизмов старения организма привлекает так называемое аутоиммунное старение. В 2000 г. группой итальянских иммунологов была предложена теория старения, названная "inflammaging" – старческое воспаление [120]. Согласно этой теории, старение является результатом хронического воспаления низкого уровня без признаков инфекции (стерильное воспаление). В процессе inflammaging многие клетки, в том числе и клетки иммунной системы,

преимущественно продуцируют провоспалительные цитокины [121-123]. Характерно, что большинство исследователей относят inflammaging к сугубо отрицательному процессу, связывают это состояние с повышенным риском развития различных возрастных патологий, включая инфекции, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания, рак и другие виды патологии [124-127]. Inflammaging определяют как системное провоспалительное состояние, вызванное дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными механизмами, что, в свою очередь, приводит к повышенной выработке цитокинов. Этот дисбаланс вызывает длительное состояние вялотекущего воспаления и даже считается биомаркером ускоренного старения [128, 129]. Предполагается также, что inflammaging вызывает повреждение внеклеточного матрикса в результате множества модификаций, включая гликирование, сшивание и накопление, что приводит к фибростарению [130].

Однако высказываются и противоположные мнения. Многие исследователи рассматривают inflammaging как адаптивный процесс [131]. Эта версия подкреплена исследованиями, проведенными на долгожителях, в ходе которых было обнаружено, что высокий уровень воспалительных биомаркеров способствует долголетию [132, 133]. У пожилых людей, в том числе старше 100 лет, был выявлен высокий уровень аутоантител, однако возникновение аутоиммунных состояний при этом не наблюдалось [134-136]. В пользу позитивного статуса inflammaging установлено, что аутоантитела являются важным фактором поддержания гомеостаза. В частности, они способны связываться с апоптозными клетками, ускоряя их элиминацию [137, 138]. Эпидемиологические исследования не дали достаточного количества доказательств в отношении того, первично ли воспаление в инициации хронических неинфекционных заболеваний, или воспаление развивается в качестве протективного действия в ответ на основное патологическое состояние [139].

Следовательно, при логическом анализе причин возрастного повышения аутоиммунной активности вполне допустимо интерпретировать этот феномен как усиленный адаптивный клиренс, развивающийся в ответ на возрастное увеличение в организме белков и клеток, выполнивших своё физиологическое назначение, которые необходимо вывести из организма или переработать для дальнейшего использования самим организмом. Мы также полагаем, что inflammaging может быть отнесён к особому виду системной обработки информации, собранной организмом в процессе жизнедеятельности.

Значение процесса старения в эволюционном развитии интеллекта человека

Всё вышеизложенное даёт основание полагать, что именно эволюционное старение привело к созданию головного мозга человека – носителя мыслящей материи, способной осуществлять абстрагированный анализ окружающей среды, кодировать собранную информацию и трансформировать её в технические орудия и технологии.

Значительное число исследований в настоящее время посвящено протеомике стареющего головного мозга [140–143]. Накопление потенциально токсичных белковых агрегатов и их распространение по различным областям мозга были определены как основные причины старения. Считается, что в стареющем мозге содержится большое количество многих видов неправильно свёрнутых белков [144, 145]. В частности, установлено, что пептиды и белки обладают врождённой склонностью превращаться из своего естественного функционального состояния в труднорастворимые амилоидные агрегаты. При этом отмечена способность амилоидов кодировать и воспроизводить биологическую информацию [146]. Поэтому трактовать амилоидные структуры как мисфолдинг было бы ошибочно, так как их ригидная структура является одной из форм устойчивого хранения биологической памяти.

Во время старения в тканях головного мозга также происходит накопление пигмента липофусцина, что считается одной из причин нейродегенерации [147–149]. Однако следует вопрос: почему при физиологическом старении в головном мозге появляются неправильно свёрнутые белки, почему липофусцин вызывает нейродегенерацию? Допустимо и противоположное предположение – многие белки головного мозга имеют специфический фолдинг, направленный на сохранение структур носителей собранной биологической информации.

Подтверждением этого предположения может служить тот факт, что современное состояние взглядов на психическое старение характеризуется отказом от понимания его исключительно как времени «утрат и потерь». На смену приходят представления о сложности, противоречивости и нелинейности изменений, происходящих в системах жизнедеятельности, в том числе и в психике [150]. Следует учитывать, что при нормальном старении гибель нервных клеток ограничена определёнными участками нервной системы и незначительна [151]. Подтверждением функциональной устойчивости головного мозга при старении являются данные о том, что чем выше первоначальный уровень интеллекта, тем гораздо меньшим был его спад в пожилом возрасте. Более того, у людей, имеющих высокий уровень интеллекта, в пожилом возрасте может отмечаться не спад, а его подъём [152]. Также

отмечено, что накопленные знания у пожилых людей положительно влияют на текущую оперативную память [153].

К числу наиболее часто встречающихся возрастных симптомов относится, прежде всего, замедление темпа деятельности (латентность) головного мозга. Это отчётливо проявляется при попытках извлечения информации из систем хранения памяти. Причина этого, по-видимому, состоит в том, что основные структурные изменения в тканях головного мозга в пожилом возрасте включают: уменьшение количества и длины дендритов, потерю множества дендритных шипиков, уменьшение количества аксонов и их миелиновых оболочек, а также значительную потерю синапсов [154]. Снижается также скорость образования новых аксонов, формирующих связи с нейронами, что замедляет вызов хранящейся в них информации в зоны головного мозга, осуществляющие её использование. Важно, что архивы памяти стареющего мозга остаются сохранёнными. Об этом свидетельствует возможность при определённом напряжении интеллекта вспомнить факты, казалось бы, навсегда исчезнувшие из памяти [155]. То есть старение вызывает изменения преимущественно в тканях головного мозга, обеспечивающих связь с архивами памяти, но не потерю самих архивов. В то же время с возрастом увеличивается количество связей между областями мозга в пределах соответствующего функционального модуля (а не между модулями) [156, 157]. Предположительно это может свидетельствовать о повышении уровня направленности работы головного мозга в старости на углублённую переработку информации внутри архивных модулей. Косвенным доказательством этому служит некий парадокс: когнитивная активность (переработка новой информации) стареющего мозга снижается [158, 159], а уровень постоянного потенциала и энергозатрат в глубинных структурах головного мозга пожилых людей повышены по сравнению с нормативными значениями [160, 161]. Такое повышение энергозатрат можно рассматривать как результат возрастного повышения функции «внутримозговой креативности», направленной на итоговую коррекцию и систематизацию архивированной информации, заложенной в структуре тканей головного мозга.

По-видимому, головной мозг человека в старости постепенно снижает качество своей системной организации, но фактически до конца жизни продолжает сохранять и совершенствовать структурную организацию в локальных сферах архивирования биологической информации. Эта информация в процессе глобального биосферного метаболизма формирует базу для дальнейшего совершенствования структуры и функции интеллектуальной материи. Следует отметить, что конкретные знания, ар-

хивированные в головном мозге индивида, не передаются генетическим путём, однако можно предположить, что передаётся более совершенная «генетическая платформа», сформированная на базе этих знаний, становясь на которую, новые поколения биологических видов получают более высокие когнитивные и креативные возможности в процессе освоения непрерывно усложняющейся биосферной информации.

Важно подчеркнуть, что на этапе современного развития мыслящей материи, то есть головного мозга человека, для эволюции приоритетный интерес представляют люди старших возрастных групп – носители наибольшего объёма тщательно проработанной информационной структуры интеллектуальной материи. В пользу такого предположения свидетельствует факт интенсивного роста числа людей старше 60 лет. Их общее количество в 2020 г. уже достигло отметки в 1 млрд человек. При сохранении существующей тенденции к 2030 г. численность этой группы достигнет отметки 1,4 млрд, а к 2050 г. – в 2,1 млрд [162]. Подтверждением эволюционной заинтересованности в лицах старших возрастных групп является также динамика изменения численности долгожителей на планете. Если в 1950 году удельный вес лиц в возрасте 90 лет и более составлял 0,05% мирового народонаселения, то к 2020 году он достиг 0,27% – увеличение почти в шесть раз [163]. Согласно прогнозу Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН к 2050 году в возрасте старше 90 лет будет 0,79% жителей планеты, а к 2100 году – 2,14% [164]. То есть по отношению к 2020 году в 2050 году произойдёт увеличение числа долгожителей почти в 3 раза, а к 2100 году – почти в 8 раз. В то же время общая численность населения Земли к концу века вырастет лишь в 1,2 раза [165]. Такие возрастные изменения могут свидетельствовать о том, что головной мозг человека становится основным интересом эволюции, а люди старшего поколения являются наиболее важным биологическим объектом – носителями наибольшего объёма тщательно проработанной структуры интеллектуальной материи.

В то же время встаёт естественный вопрос: зачем нужна эволюции старшая возрастная группа популяции после прекращения возможности передачи генетической информации половым путём? Дело в том, что генетический (вертикальный) путь передачи биологической информации в эволюционном процессе не является единственным. В настоящее время всё более активно дискутируется проблема так называемого «горизонтального дрейфа генов» [166, 167]. В целом же, наиболее мощный поток передачи биологической информации осуществляется негенетическим (соматическим) путём – через пищевой, водный и воздушный кругообороты в биосфере.

При этом вертикальным (генетическим) путём передаётся информация систематизированная, чётко структурированная (в этом его преимущество), но информация, собранная одним организмом (в этом его слабость). Горизонтальным (соматическим) путём передаётся более разнообразная информация, собранная различными организмами (в этом его преимущество), но информация разрозненная, не структурированная (в этом его слабость). Сочетание этих двух взаимодополняющих форм передачи информации оптимально определяет эволюционный прогресс [168].

Таким образом, можно отметить, что процесс развития головного мозга человека принципиально безграничен, так как развитие представляет собой основной способ существования личности. Согласно закону цефализации (выведен Д.Д. Даном и Д. Ле-Контом в 1950-годах), головной мозг человека фактически до конца жизни продолжает сохранять и совершенствовать свою структурно-функциональную организацию. Этот закон поддерживал и ввёл в научный оборот В.И. Вернадский [169]. Анализ современных достижений эволюции жизни дал возможность В.И. Вернадскому поднять в качестве основной цели развития жизни проблему Ноосферы, сферы разума [170]. Формирование Ноосферы означает, что мыслящая материя в дальнейшем эволюционном поиске оптимального (идеального) варианта своей структуры должна перейти от полисистемной (индивидуализированной) формы организации к единой системе – Интегрированному Биосферному Разуму.

Заключение

Исходя из проведённого аналитического обзора динамики живой материи, можно представить основные положения роли старения в развитии жизни человека и биосферы. Всё живое на нашей планете объединено единым метаболическим процессом, в котором продукты одних организмов служат пищевым субстратом для других. Метаболизм представляет собой взаимосвязанные и сбалансированные процессы ассимиляции (анаболизм) и диссимиляции (катаболизм). То есть жизнь – одновременно и созидание, и разрушение, рождение нового и умирание старого. Но это не сизифов труд, а направленный процесс самосовершенствования. Анаболизм не повторяет структуру органических молекул, подвергшихся катаболическому разрушению, а создаёт из их фрагментов более совершенные молекулярные структуры, наполненные новой информацией. Обработка постоянно меняющейся информации в биосфере осуществляется посредством «глобальной ревизии» её структурного состояния: вирусы вторгаются в бактериальные клетки, бактерии и грибы атакуют более организованных представите-

лей жизни, которые, в свою очередь, метаболизируют ткани нижестоящих форм жизни. При этом каждый биологический вид, каждый организм, каждый орган, клетка и молекула имеют свои специфические функциональные программы и методы преобразования форм биологического материала. Гармоничная деятельность всего этого широчайшего многообразия формирует базовый принцип единого согласованного информационно-аналитического процесса биосферной самоорганизации, обеспечивающей эволюционное развитие жизни. В процессе этого взаимодействия органические молекулы всё больше наполняются потенциальной энергией и пропорционально снижают кинетическую энергию, т.е. функциональную активность. В этом и заложена отправная точка процесса старения. Процесс старения формирует структурные информационные архивы. Из поколения в поколение информационная насыщенность этих архивов нарастает.

Эволюция – фундаментальный механизм развития материального мира, сформировавший из косной материи живую субстанцию и наделивший её интеллектом. Встаёт вопрос: возможно ли, что этот универсум допускает системное бессмысленное разрушение элементов своего детища (живых организмов) в процессе старения? Если старение не имеет большого значения в развитии живой материи, то зачем эволюция сохранила этот процесс в жизни организма?

Противоречие процесса старения состоит в том, что, с одной стороны, в процессе старения организм деградирует как система, но, с другой – идёт структурное совершенствование его тканей на молекулярном уровне. То есть старение обеспечивает процессы, направленные не на сохранение организма как системы, а на сохранение его отдельных элементов (информационных блоков), представляющих интерес для построения новых структур живой материи в целом. Из этих информационных блоков формируется эволюционная лестница, по которой живая материя поднимается на более высокий уровень своего развития. Старение – не распад и не повреждение, а механизм перевода одной структуры живой ткани в другую, более совершенную, с сохранением её в виде потенциальной фазы для использования новыми клеточными поколениями того же организма или другими организмами.

Живые организмы формируются только из «полуфабрикатов» (атомов и молекул), которые ранее

уже входили в другие живые структуры и приобрели определённый объём и качество структурной информации (биологической памяти). Смерть организма есть момент его слияния с праосновой бытия. Умирая, организм передаёт вновь возникающим организмам материальный субстрат с «улучшенной» структурой и соответствующую информацию, обеспечивающую интегральное повышение качества биосферы. Биосфера – это огромный «плавильный котёл»: так же как организм перерабатывает свои стареющие элементы – клетки, так и биосфера перерабатывает свои стареющие элементы – организмы. Старение и смерть организма – это процесс перехода фрагмента живой материи из обособленной (индивидуализированной) фазы развития в фазу интегрального развития биосферы. Глобальность проблемы старения состоит в том, что стареет не только индивид и не только биологический вид, а вся биосфера в целом. Таким образом, старение представляет собой универсальный вид внутреннего движения живой материи.

Задача современной науки в силу сложившихся моральных категорий человечества состоит в том, чтобы максимально увеличить продолжительность жизни человека. Эта задача соответствует и «генеральной цели» эволюции, так как позволяет максимально полно выполнить программу, возложенную на конкретный организм, по поиску более совершенных структур жизни. Отсюда следует, что старение нельзя остановить и не следует к этому стремиться, т.к. остановить старение – значит остановить развитие. При этом интеллектуальное вмешательство в процесс старения (в интересах конкретного индивида) должно обеспечить предупреждение и коррекцию его патологических форм, но не вмешиваться в процесс физиологических форм изменчивости тканей организма. Именно такое понимание старения будет определять эффективные направления исследований в область геронтологии и не позволять исследователям смещаться на путь заблуждений.

Безусловно, в настоящей статье дано лишь общее представление о роли процесса старения в эволюционном развитии человека. Понимание глубинных основ старения требует дальнейшего широкого философского, биологического, социального, религиозного и других форм интегрального анализа развития жизни.

СТАТЬЯ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ / THE ARTICLE IS IN ENGLISH**State of the problem**

The problem of aging has attracted biologists, physicians, philosophers, demographers, and recently representatives of the exact sciences – physicists, chemists, mathematicians, as well as economists, cultural scientists and other specialists for centuries. At the same time, there is still no generally accepted theory of aging in gerontology. Despite the obvious changes in the body during aging, the concept of "aging" remains vague. The reason for this situation is that life is a complex system consisting of many interacting elements with feedback loops, hierarchical structure, nonlinear dynamics and emergent properties [1]. All these dynamic elements of life are united by the principle of self-organization. So far, this great immanent principle remains a profound mystery [2]. According to modern scientific concepts, self-organization is the basis of the evolutionary development of living matter – all living beings acquire forms and functions as a result of self-organization [3]. Biological self-organization is directed and reinforced by natural selection, during which the most stable, flexible modular systems capable of further adaptation are preserved [4].

I. Prigogine demonstrated the possibility of the emergence of new properties and order in self-organizing systems – dissipative structures that are stabilized by energy exchange with the environment [5, 6]. Self-organization creates emergence – a phenomenon when new properties or new behavior arise in a system that its individual components do not have [7, 8]. The role of aging in the process of evolutionary self-organization is that it ensures the preservation of emergent properties that arise during the life of an organism. The relationship between a person and the microworld, animal and plant worlds is a fragment of a single coordinated information-analytical biospheric process. A person feeds on living matter – builds his tissues from structures created by various biological species. A person lives in an organic fog – a molecular, cellular, viral and other environment formed and thrown into the biosphere by various organisms. All of this enters the human body through the food, water and air cycles and is processed: structural information is extracted, which is assimilated in its tissues, ensuring its continuous development [9]. The aging process occupies a leading place in this development, covering numerous biomechanisms that ensure the diversity of its manifestations.

Scientific approaches to studying the problem of aging

Historically, there have always been two directions in science – reductionism ("understand more and more about less") and holism ("see more, neglecting less").

Today, there is a hypertrophied predominance of the first direction, which includes studying the problem of aging. However, it should be taken into account that we are simply not able to understand the system at the level of analyzing only its components [10]. Nevertheless, all existing hypotheses of aging are based on monofactorial analysis. Thus, I. Mechnikov saw the cause of aging in endogenous intoxication, L. Szilard – in radiation damage to chromosomes, A. Bogomolets – in connective tissue disorders, F. Sinek – in DNA errors, D. Harman – in tissue damage by free radicals, L. Orgel – in the synthesis of abnormal proteins.

Like these popular theories, all the others also associate aging with the accumulation of negative changes in molecules and cells in the body. It seems that a person (or an individual of another species) lives in order to make negative changes in the structure of living matter. However, this contradicts the fact that damage and destructive changes cannot ensure progress in the evolutionary development of life.

These and other numerous theories and hypotheses try to define a universal factor of aging. The following are proposed as such factors: mitochondrial dysfunction, oxidative stress, senile inflammation, impaired intercellular communication, genomic instability, telomere depletion, impaired proteostasis, epigenetic changes, depletion of stem cells and other causes [11]. Of course, it is very tempting to look for the cause of aging in some one factor, then it would be easier to find a means that radically changes the duration and quality of life of the organism. But, alas, the aging process includes all the numerous components (physical, chemical, biological, social) that ensure the dynamics of the organism's development.

According to some authors [11], the evolutionary hypothesis considers aging as one of the mechanisms that remove individuals who have lost the ability to reproduce from the population. However, firstly, all individuals will leave the population due to death, and secondly, individuals who have lost the ability to reproduce continue to remain in the population for a long time. Apparently, there is a certain evolutionary sense in this.

It should be noted that the listed and other theories and hypotheses try to determine a universal factor of aging. The following factors have been proposed: mitochondrial dysfunction, oxidative stress, senile inflammation, impaired intercellular communication, genome instability, telomere depletion, impaired proteostasis, epigenetic changes, stem cell depletion and other causes [12]. Of course, it is very tempting to look for the cause of aging in some one factor, then it would be easier to find a means that radically changes the duration and quality of life of the organism. But, alas, the aging process includes all the numerous components

(physical, chemical, biological, social) that ensure the dynamics of the organism's development.

Most researchers divide the aging process into two main variants: aging is hereditarily programmed and aging is caused by external factors [13–15]. However, such a division contains an error, since it is impossible to consider these two main causes of aging in isolation from each other. During the life of an organism, they constantly act together and only their combination determines the nature of aging and life expectancy. The fundamental possibility of mutations in the cell's DNA is embedded in its program, but the specific type of mutation is determined by a mutagen – an external biological, chemical or physical factor.

Attempts are being made to find genes that ensure the lifespan of an organism [16]. But is there any gene that does not affect the lifespan of an organism? If such assumptions arise, then this is most likely the result of a far from complete study of the functions of the entire genetic apparatus. The influence of genetic factors on the lifespan of an organism can only be considered as a systemic function of the genome as a whole.

Playing along with people's unrealistic but passionate dreams of eternal youth, research is currently ongoing on rejuvenating the genome and slowing down the aging process [17]. The history of the search for the source of eternal youth begins in ancient times, as evidenced by the legacy we inherited from the fathers of ancient medicine, medieval alchemists, and experimenters of the New Age [18]. Alas, the thousand-year search for rejuvenation has not yet yielded even encouraging results.

The problem of aging appears completely different when moving from reduction analysis to systemic analysis. A systemic approach to the problem of aging can be implemented from the standpoint of interactomics, which studies the interactions between proteins and other molecules within a cell, between organisms, between biological systems and their environment. This allows us to consider the biosystem as a whole [19–21]. Interactomics shows that only the entire complex of inherited and acquired information concentrated in the organism resolves the issue of the possibility of developing all complex, highly dynamic interweaving of age-related changes throughout the entire period of the organism's existence. It is interactomics, by forming the logistics of the development of living nature, that helps to avoid mutual misunderstanding in the scientific community.

Aging and pathology

Along with the problem of aging in the evolutionary movement of life, the problem of pathology remains far from clear. The division of the concepts of "health" and "disease" is considered conditional, and the medical norm, which includes a wide range of healthy and

pathological conditions, is identical to the biological norm [22]. Pathological forms of aging, like physiological aging, play a dual role: on the one hand, they burden the vital activity of the organism, and on the other, they contribute to the emergence of specific structures that provide resistance to negative environmental factors. Even Lactantius noted in the 4th century: "All disasters – both of all mankind and of individuals, are not useless and lead mankind, albeit in a roundabout way, to the same one goal that is set for people – improvement" [23].

In the process of natural selection, the body's response to the ongoing action of pathogenic factors gradually acquires an expedient, adaptive character. Non-specific adaptation factors are replaced by specific ones based on adequate complication of structure and function. According to the morbid concept of organic progress, to complicate the internal structure of the organism, it is not enough to change only the external conditions of existence (this is a way of idioadaptation), a stable change in the internal conditions of existence (disease) is also necessary [24].

No organism ever exists in a state of purely physiological development, its vital activity is a pathophysiological transformation of its own tissues [25]. That is, evolution always invests in its "working tools" (organisms) in various proportions and variants both components of the development of living matter – physiological and pathological. This connection has existed inseparably throughout the history of the development of life and is preserved as one of the basic principles of the transformation of the structure of living matter. Pathology is a special way of collecting biological information, different from the physiological one. During the period of illness of the organism, molecules, crossing the physiologically permissible boundaries of conformation, form non-standard structures that provide it with special forms of adaptation (maladaptation). In the evolutionary process, maladaptation plays no less an important role than physiological adaptation. Disadaptation "breaks" the previous systems of the organism, formed in the process of phylogenetic and ontogenetic development, reduces the vital activity of organisms and therefore, as a momentary phenomenon, has a negative meaning, but in evolutionary terms it has a tremendous positive meaning [26]. That is, the disease is a "non-standard" vector of evolutionary development.

According to Weismann's postulate, all biological individuals are united by a common phenotype and a single program for its construction (genotype), transmitted by inheritance [27]. Individuals and species of living nature are not independent objects of evolution, but work in the unity of genetically determined methods of qualitative transformation and growth of information archives of living matter and cannot exist outside this

unity. Only the closest integration of biological species and individuals, different in their genetically determined specificity, forms mutually complementary methods of analyzing the information content of the internal and external environment of organisms. Integration ensures the development of the systemic structure of the biosphere, the accumulation of potential and kinetic energy in it, which is the essence of the total "aging" of living matter.

Proteins as the main creators and keepers of somatic information

Proteins account for about 50% of the mass of a living cell. Each nuclear cell produces protein molecules, providing proteostasis – dynamic regulation of a balanced proteome. One part of the created protein molecules is used for intracellular reparative processes, the other part (secretome) is released into general circulation. More than 10,000–13,000 types of different proteins are expressed in human cells [28].

The protein molecule does not have a static form; as a result of metabolism and the action of environmental factors on the organism, it is in the process of continuous conformational transformations. Conformation (folding) of protein molecules is the initiating factor of the evolutionary transformation of living matter. In order to understand the general dynamics of biological processes at the level of the microworld of the organism, it should be taken into account that the total number of protein molecules in the human organism (presumably about 10^{15}) multiplied by the potential folding capabilities provides the broadest potential for finding the most effective tissue structures of living organisms in the process of evolutionary development [29–32].

A protein molecule is not only a building block of life, but a complex information mechanism that constantly collects information, adapts, changes and transmits the accumulated "knowledge" to the structures of its own organism and the biosphere, ensuring the continuity of life in its diversity [33, 34]. Stable or transient protein-protein interactions form the basis of regulation and control within the cell through the transmission of internal and external signals [35]. Proteins, their associations and aggregations are essential for many processes that play a key role in various biological phenomena, from intercellular signaling to the development of diseases [36–38]. Figuratively speaking, protein molecules are the strings on which the main melody of life is played.

The quinary structure of the protein deserves special attention when analyzing the mechanisms of aging. It is the fifth level of protein complexity in addition to the primary, secondary, tertiary and quaternary structures [39–41]. In order to perform their functions, proteins often need to find a specific analogue with which (for archiving information) they will bind for a relatively long

time. In the very crowded cytosol, in which proteins engage in a vast and complex network of attractive and repulsive interactions, such a search becomes a difficult task because it involves sampling a huge space of possible partners, of which very few will be productive. The solution to this problem requires that proteins spend as little time as possible on each encounter, so that they can explore a large number of surfaces, while simultaneously making this interaction as intimate as possible, so that if they do encounter the right partner, they make firm contact. In this sense, the quinary structure is the result of a number of adaptations present on the surface of proteins that allow proteins to navigate the complex cellular environment [42]. It can be assumed that during the aging process, the molecule, as a result of collecting information, enters the fifth stage of folding – it is folded into an archival cocoon (a concentrate of basic information) – the result of the molecule's vital activity. In the final phase, the molecule can be metabolized by its own organism, or thrown into the biosphere in the form of an "information quantum" that is used by other organisms. Such transformations of protein molecules that are part of the cell structure, as they accumulate, determine the aging of the cell.

New structural information is transferred by the secretome of protein to the genome of somatic cells, where the issue of its preservation at the genetic level and transmission to daughter cells is decided [43–45].

Thus, it is difficult to imagine the enormous amount of work that a protein molecule performs throughout its life. But this work is the basis of evolution. The property of a protein molecule to change its structural form exceptionally quickly, breaking some chemical bonds and creating others in response to changes in the chemical composition of the environment, allows it to "calculate" thousands of thousands of different structural variants and select the most effective ones for building the most perfect forms of living matter. The selected variants are supplied with strong chemical bonds and are stored in the "archive blocks" of the structure of organic molecules. When the "archives" are filled, the molecule loses its functional (analytical) capabilities, the process of its conformation stops and (as one of the options) its disintegration begins. However, the blocks (oligopeptides) and amino acids of disintegrating protein molecules retain specific structures created by the organism, which transmit the corresponding information to new molecules formed inside the organism or, when they enter the biosphere, to the molecules of other organisms. Thus, the aging process is not an age-related degradation of the organism, but a "cocooning" of information collected by it during life.

Genome transformations during the aging process

The existing classification of biological variability types contains many contradictions, which often serves

as a source of mutual misunderstanding between biologists. There is still no generally accepted definition of mutation that would separate it from other types of variability [46–49]. In particular, epigenetic changes also do not have a clear definition; they are often classified as processes close to mutations, and the term "epimutations" is used [50]. To avoid these contradictions, it may be appropriate to classify all changes in the information encrypted in the DNA structure as mutations [51].

The stage-by-stage development of an organism (zygote, embryo, fetus, newborn, stages of youth, maturity, old age and old age) occurs in "steps" of genome mutation and protein folding [52, 53]. In addition to the genetic information passed down from generation to generation, each organism is born with a small number of new genetic changes (de novo mutations) that occurred either during gamete formation or at the postzygotic stage. As the organism develops, new mutations continue to arise throughout postnatal and adult life in both somatic and germ cells [54]. With each age stage of the organism, its genome and somatic cell proteins collect information from external and internal signals, transform it, and create structural archives in the tissues of the organism. These archives occupy corresponding volumes in the structure of cells, thereby reducing their functional activity, which is generally expressed in their aging.

A systematic study conducted on different mammal species showed that the frequency of somatic mutations is the main factor of aging [55]. Again, objective results of the study of age-related DNA changes are interpreted only as damage [56–60]. At the same time, when analyzing the role of mutations in the aging process, it should be taken into account that in many cases, the so-called DNA damage itself does not affect the functionality and performance of the cell [61]. Moreover, as some researchers note, disturbances in the genetic apparatus of the cell during aging can lead to the activation of genes that have been "silent" throughout life [62]. Of course, such changes cannot be attributed to damage. It is also interesting that mutations that were previously considered unnecessary can become useful and increase the survival of a given organism and its descendants [63].

The direct causes of DNA damage include a whole range of biochemical transformations: deamination of amino acids [64], glycation of proteins [65], shortening of telomeres [66] and many other reasons. Starting with L. Orgel [67], subsequently almost all modern researchers believe that with aging, the accumulation of DNA damage increases [68, 69], that after each cell division, degradation of genetic information contained in the chromosome occurs [70, 71]. According to the error theory, age-related mutations in cellular DNA entail the synthesis of altered RNA, and this in turn leads to the synthesis of altered proteins. Altered proteins

induce the synthesis of "incorrect" ribonucleic acids - a vicious circle arises.

However, all these and other numerous mechanisms involved in age-related transformations of tissue structures are more likely to be regarded as adaptive mechanisms than as negative factors. Why should all mutations be considered as damages that cause cell dysfunction? Malicious DNA - in the physiological development of the aging process? No, these are not malicious DNA, but transformed genetic structures that carry new information collected during their life cycle.

Epigenetic modifications in cell aging

Recent studies have shown that epigenetic modifications play a key role in cellular aging [72]. DNA plasticity is partly due to epigenetic changes that affect cell function and can be transmitted to future generations [73]. DNA in the body is constantly disturbed by DNA-manipulating proteins [74]. Protein-DNA interactions provide feedback between genotypes and phenotypes [75–77]. These interactions indicate the exchange of information between genetic and somatic structures.

The mechanisms of epigenetic variability represent a very diverse group of phenomena [78]. Age-related epigenetic changes include DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling, regulation of non-coding RNAs and other modulating actions [79, 80]. Among the listed epigenetic factors of evolutionary transformation of the genome, DNA methylation is the most studied act. DNA methylation is considered to be a mechanism for implementing programmed aging [81]. DNA methylation activity can change and regulate gene expression depending on age [82]. Global DNA methylation levels increase during the first few years of life and then decrease starting in late adulthood [83]. Such dynamics of methylation activity indicate a physiological role of this process. It is important to note that epigenetic modifications are reversible: DNA methyltransferases, demethylases and associated proteins dynamically demethylate DNA [84, 85]. That is, it can be assumed that the cell is undergoing a process of re-checking and in-depth processing of information collected by the cell.

The role of gene regulatory networks in the aging process is performed by epigenetic regulators responsible for the reorganization and strengthening of certain chromatin structures [86]. During aging, chromatin becomes less active and compacted, and the connections between DNA and chromatin proteins also become stronger [87, 88]. These changes may indicate the archiving of information and the formation of protection of information structures from enzymatic destruction.

Participation of extracellular nucleic acids in the formation of biological memory

Information probing in the body, along with proteins, is also carried out by extracellular (circulating) nucleic acids (cir-nNA). They are present in blood plasma, cerebrospinal fluid, saliva and other body fluids [89]. Extracellular DNA can penetrate cells with subsequent incorporation into their genome [90]. The presence of cir-nNA in the circulating fluids of the body indicates the existence of a special pathway for the transfer of genetic information between cells of various tissues of the body and participation in their transformation [91].

Thus, the body is constantly actively working to correct DNA changes, select useful information and eliminate living matter that is unpromising for further development. Mutations form new structures of body tissues that carry new functions and determine the limits of evolutionary trajectories [92]. As a result of the continuous collection of information by organic molecules coming from the external or internal environment and its delivery to the genome of somatic cells, mutations occur - a change in the genome that is passed on to the descendants of a given cell. The most significant mutations of somatic cells in the process of evolution can be transmitted to the genome of germ cells and change the gene pool of a biological species [93]. Figuratively speaking, life is a game of parts of a system with its environment. In such a game, a living system remembers successful decisions made in previous rounds and uses them to search for more perfect decisions in subsequent rounds.

DNA repair system

Of particular importance is the notion that the rate of aging is determined by the relationship between damaging factors on the one hand and tissue repair factors on the other. Cells have several mechanisms for repairing and overcoming DNA damage. The main and most universal mechanism used by mammalian cells to remove altered bases or nucleotides in DNA is known as base excision repair (BER). BER involves several enzymes, including DNA-glycosylases, AP- endonucleases, DNA- polymerases, DNA- ligases, and accessory proteins, which act sequentially on the same damaged DNA site. Instead of associating into a single stable multisubunit complex, these enzymes pass repair intermediates between themselves in a highly coordinated manner [94-96]. If the DNA damage is repaired, the cell cycle continues. Otherwise, molecular mechanisms are activated: either senescence or apoptosis [97]. Senescent (old) cells are metabolically active, but do not divide. They do not respond to growth factors and are resistant to apoptosis. These cells have a specific morphology - they are large, flattened, with a large nucleus, strongly vacuolated, their metabolism is preserved, but

the gene expression profile changes significantly [98]. The structure of such cells indicates their high information saturation. In all likelihood, the preserved metabolism of senescent cells is completely aimed at internal processing of the collected information, which forces the aging cell to disconnect from external functions.

With increased levels of DNA damage, proteostasis defense mechanisms, such as autophagy, are activated and become physiologically significant [99]. However, it should be taken into account that autophagy is an important element of the physiological clearance of the body and, naturally, it should be activated as the amount of metabolites in the body increases during aging. Autophagy can also be attributed not only to the mechanisms of reparation, but also to the mechanisms of processing information archives and transferring molecular structures to a higher functional level.

The importance of an effective DNA "reparation" system for achieving longevity was noted in studies on supercentenarians (110 years) and semi-supercentenarians (105 years). Using whole-genome sequencing and comparison with young people from the same geographic regions, the authors were able to identify increased activity of DNA repair genes in older people, as well as a lower level of mutations compared to their young peers [100]. Apparently, in long-livers the program for processing DNA information blocks is aimed at longer and possibly higher quality processing.

Phenomenon of apoptosis in the process of aging

The significance of apoptosis in aging deserves special attention. It is believed that the presence of harmful DNA initiates signaling cascades that lead to cell cycle arrest or apoptosis [101]. Apoptosis is also associated with the "Hayflick limit" [102, 103]. It should be noted that apoptosis has its own rather complex mechanisms of implementation, in particular, senolytics are involved in them - small molecules that inhibit proteins of anti-apoptotic pathways, which triggers apoptosis [104]. The dualism of apoptosis is that, on the one hand, it causes physiological death of the cell, and on the other hand, it does not allow its enzymatic destruction. This ensures the preservation of the information collected by the cell. In the process of apoptosis, the aging cell itself stops its active life processes without any negative consequences for the body. Apoptosis does not simply remove cells from the body that have fulfilled their physiological functions, it allows the cell to fully implement its life program - to collect certain information, process it, archive it with strong chemical bonds and release it into the biosphere for transmission to other organisms. Thus, apoptosis can be considered a normal process that not only plays an important role in the development of the body, but is also the most important mech-

anism regulating the existence of almost all living beings on Earth.

The role of the extracellular matrix in the aging process

When analyzing the aging process, it is also necessary to take into account that the entire mass of cells in a single organism is united by the extracellular matrix. Its basis is connective tissue, which, in addition to the function of the body's framework, carries out the binding and communication of cells with each other in the body. It is believed that stochastic non-enzymatic modifications of the extracellular matrix trigger cellular and other types of aging, affect the integrity of organ barriers and cause tissue fibrosis [105]. It is believed that during the aging process, extracellular matrix molecules are damaged as a result of many modifications, including glycation, cross-linking and accumulation, which leads to an increase in matrix rigidity [106]. At the same time, another version is also valid: the genetic aging program triggers modifications of the extracellular matrix, using the matrix rigidity as a factor in the stable storage of collected information.

The Importance of some metabolic formations in the aging process

Many theories base the aging process on the effect on tissues of individual physicochemical structures formed in the body during metabolism. For example, the free radical theory proposed by D. Harman in 1956 [107] states that aging occurs due to the accumulation of damage in cells caused by free radicals. This theory served as the basis for a huge number of studies [108–110]. At the same time, a number of studies note a different role of free radicals in the body. In particular, it has been experimentally shown that in the rodent *Heterocephalus glaber* (naked mole rat), which is distinguished by an exceptionally long lifespan, the levels of reactive oxygen species and oxidative damage are significantly higher than in the mouse (*Mus musculus*), which lives a much shorter life [111]. It is known that reactive oxygen species play a critical role in the functioning of the immune system, intercellular communications and stress reactions [112]. It has been shown that free radicals can not only cause molecular damage in cells, but also act as modulators of physiological processes [113]. The presented data indicate that free radicals have a physiological function and only their excess production due to one or another pathology causes negative effects.

The role of "cross-links" in the aging process

The theory of aging from "cross-links" suggests that the aging of living organisms is caused by the random formation of "cross-links" of bridges between protein molecules and DNA. Covalent binding of proteins to

the DNA chain leads to the formation of DNA-protein cross-links (DPCs). The authors of this theory consider DPCs to be one of the most harmful types of DNA damage, leading to blocking of DNA replication and transcription [114]. At the same time, there is a different understanding of the significance of compaction of aging tissues. It has been shown that DNA damage and endogenous products with carbonyl functional groups can form DPCs in genomic DNA under normal physiological conditions [115]. Genetic mutations can increase or decrease the energy of intermolecular binding [116], which determines the formation of "cross-links". The variety and quantity of substances causing "cross-links" in the body are so great that there is no question whether this is enough for aging, but one is only surprised why aging proceeds so slowly [117, 118]. But it is no less surprising why cross-links are excluded by most researchers from the sphere of physiological processes of aging in general. The accelerated process of cross-link formation, for example, in diabetes mellitus, cardiopathology and other diseases can be considered as a factor of adaptation [119]. Is it not more likely to assume that the aging process itself causes the formation of "cross-links" as a mechanism that increases the protection of accumulated new genetic and somatic information? It is natural to assume that in order to preserve archival information, cellular elements require a compaction of the molecular structure and an increase in the strength of intermolecular bonds, which is what "cross-links" provide.

Autoimmune aging

In recent years, the attention of researchers of the mechanisms of aging of the body has been attracted by the so-called autoimmune aging. In 2000, a group of Italian immunologists proposed a theory of aging called "inflammaging" - senile inflammation [120]. According to this theory, aging is the result of chronic low-level inflammation without signs of infection (sterile inflammation). In the process of "inflammaging", many cells, including cells of the immune system, predominantly produce proinflammatory cytokines [121–123]. It is characteristic that most researchers attribute inflammaging to a purely negative process, linking this condition with an increased risk of developing various age-related pathologies, including infections, cardiovascular, neurodegenerative and autoimmune diseases, cancer and other types of pathology [124–127]. Inflammaging is defined as a systemic proinflammatory state caused by an imbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mechanisms, which in turn leads to increased cytokine production. This imbalance causes a long-term state of low-grade inflammation and is even considered a biomarker of accelerated aging [128, 129]. Inflammaging is also suggested to cause damage to the extracellular matrix through multiple modifica-

tions including glycation, cross-linking, and accumulation, leading to fibroaging [130].

However, there are also opposing opinions. Many researchers consider inflammaging to be an adaptive process [131]. This version is supported by studies conducted on centenarians, which found that high levels of inflammatory biomarkers contribute to longevity [132, 133]. In elderly people, including those over 100 years old, high levels of autoantibodies were found, but the occurrence of autoimmune conditions was not observed [134–136]. The positive status of inflammaging is supported by the fact that autoantibodies are an important factor in maintaining homeostasis. In particular, they are able to bind to apoptotic cells, accelerating their elimination [137, 138]. Epidemiological studies have not provided sufficient evidence as to whether inflammation is primary in the initiation of chronic non-communicable diseases, or inflammation develops as a protective effect in response to the underlying pathological condition [139].

Therefore, in a logical analysis of the causes of age-related increase in autoimmune activity, it is entirely acceptable to interpret this phenomenon as an enhanced adaptive clearance, developing in response to an age-related increase in proteins and cells in the body that have fulfilled their physiological purpose and require removal from the body or processing for further use by the body itself. We also believe that inflammaging can be attributed to a special type of systemic processing of information collected by the body in the process of life.

The importance of the aging process in the evolutionary development of human intelligence

All of the above may indicate that the collection, processing and storage of information in the process of evolutionary development of living matter, where aging played a key role, led to the creation of the human brain – a carrier of thinking matter, capable of performing abstract analysis of the environment, encoding the collected information and transforming it into technical tools and technologies.

Currently, a significant number of studies are devoted to the proteomics of the aging brain [140–143]. Most researchers have identified the accumulation of potentially toxic protein aggregates and their spread throughout various areas of the brain as the main causes of aging. It is believed that the aging brain contains a large number of many types of misfolded proteins [144, 145]. In particular, it has been established that peptides and proteins have an innate tendency to pass from their natural functional state into poorly soluble amyloid aggregates. At the same time, the ability of amyloids to encode and reproduce biological information has been noted [146]. Therefore, it would be incorrect to interpret amyloid structures as incorrectly folded proteins,

since their rigid structure is one of the forms of stable storage of biological memory.

During aging, the pigment lipofuscin also accumulates in brain tissues, which is considered one of the causes of neurodegeneration [147–149]. However, the question arises: why do incorrectly folded proteins appear in the brain during physiological aging, why does lipofuscin cause neurodegeneration? The opposite assumption is also acceptable – many brain proteins (including amyloids and lipofuscin) have a specific folding aimed at preserving the structure of the carriers of accumulated biological information.

This assumption can be confirmed by the fact that the current state of views on mental aging is characterized by a refusal to understand it exclusively as a time of "losses and losses." It is being replaced by ideas about the complexity, inconsistency, and nonlinearity of changes occurring in life support systems, including the psyche [150]. It should be taken into account that during normal aging, the death of nerve cells is limited to certain areas of the nervous system and is insignificant [151]. The functional stability of the brain during aging is confirmed by data that the higher the initial level of intelligence, the less its decline in old age. Moreover, people with a high level of intelligence may experience an increase rather than a decline in old age [152]. It has also been noted that the accumulated knowledge of older people has a positive effect on current working memory [153].

Among the most common age-related symptoms is, first of all, a slowdown in the rate of activity (latency) of the brain. This is clearly visible when trying to retrieve information from memory storage systems. The reason for this is apparently that the main structural changes in brain tissue in old age include: a decrease in the number and length of dendrites, the loss of many dendritic spines, a decrease in the number of axons and their myelin sheaths, and a significant loss of synapses [154]. The rate of formation of new axons that form connections with neurons also decreases, which slows down the recall of information stored in them to the areas of the brain that use it. It is important that the memory archives of the aging brain remain intact. This is evidenced by the ability, with certain intellectual efforts, to recall facts that seemed to have disappeared from memory forever [155]. That is, aging causes changes mainly in the brain tissues that provide connections to memory archives, but not the loss of the archives themselves. It has also been established that with age, the number of connections between brain areas within the corresponding functional module (and not between modules) increases [156, 157]. Presumably, this may indicate an increase in the level of the brain's focus in old age on in-depth processing of information within archival modules. Indirect evidence of this is a certain paradox: the cognitive activity of the aging brain (pro-

cessing of new information) decreases [158, 159], and the level of constant potential and energy expenditure in the deep structures of the brain of elderly people increase compared to normal values [160, 161]. Such an increase in energy expenditure can be considered as a result of age-related enhancement of the function of "intracerebral creativity" aimed at the final correction and systematization of archived information embedded in the structure of brain tissue.

Apparently, the human brain in old age gradually reduces the quality of its systemic organization, but in fact until the end of life it continues to preserve and improve the structural organization in local areas of archiving biological information. This information in the process of global biospheric metabolism forms the basis for further improvement of the structure and function of intellectual matter. It should be noted that specific knowledge archived in the brain of an individual is not transmitted genetically, but it can be assumed that a more advanced "genetic platform" formed on the basis of this knowledge is transmitted, and by standing on it, new generations of humanity receive higher cognitive and creative capabilities in the process of mastering continuously more complex biospheric information.

It is important to emphasize that at the stage of the modern development of thinking matter, that is, the human brain, people of older age groups are of priority interest for evolution - they are the carriers of the largest volume of carefully developed information structure of intellectual matter. This assumption is supported by the fact that the number of people over 60 years old is growing rapidly. Their total number in 2020 has already reached 1 billion people. If the current trend continues, by 2030 the number of this group will reach 1.4 billion, and by 2050 - 2.1 billion [162]. Evolutionary interest in the elderly is also confirmed by the dynamics of changes in the number of long-livers on the planet. If in 1950 the share of people aged 90 and older was 0.05% of the planet's population, then by 2020 it reached 0.27% - an increase of almost six times [163]. According to the forecast of the UN Department of Economic and Social Affairs, by 2050 0.79% of the planet's inhabitants will be over ninety years old, and by 2100 - 2.14% [164]. That is, in relation to 2020, in 2050 there will be an increase in the number of long-livers by almost 3 times, and by 2100 - almost 8 times. At the same time, the total population of the Earth by the end of the century will grow only 1.2 times [165]. Such age-related changes may indicate that the human brain is becoming the main interest of evolution, and the elderly are the most important biological object - carriers of the largest volume of carefully developed structure of intellectual matter.

At the same time, a natural question arises: why does evolution need an older age group of the population after the possibility of transmitting genetic infor-

mation sexually ceases? The fact is that the genetic (vertical) way of transmitting biological information in the evolutionary process is not the only one. At present, the problem of the so-called "horizontal genetic drift" is being discussed more and more actively [166, 167]. In general, the most powerful flow of biological information is carried out by the non-genetic (somatic) way - through food, water and air circulation in the biosphere. In this case, the vertical (genetic) way transmits systematized, clearly structured information (this is its advantage), but information collected by one organism (this is its weakness). The horizontal (somatic) way transmits more diverse information collected by different organisms (this is its advantage), but the information is scattered, not structured (this is its weakness). The combination of these two complementary forms of information transfer optimally determines evolutionary progress [168].

Thus, it can be noted that the process of development of the human brain is fundamentally unlimited, since development is the main way of existence of the individual. According to the law of cephalization (derived by D.D. Dan and D. Le Conte in the 1950s), the human brain continues to preserve and improve its structural and functional organization until the end of life. This law was supported and introduced into scientific circulation by V.I. Vernadsky [19]. Analysis of modern achievements of the evolution of life allowed V.I. Vernadsky [170] to raise the problem of the Noosphere, the sphere of reason, as the main goal of the development of life. The formation of the Noosphere means that thinking matter in the further evolutionary search for the optimal (ideal) version of its structure must move from a polysystemic (individualized) form of organization to a single system - the Integrated Biospheric Reason.

Conclusion

Based on the analytical review of the dynamics of living matter, we can present the main provisions of the role of aging in the development of human life and the biosphere. All living things on our planet are united by a single metabolic process in which the waste products of some organisms serve as a food substrate for others. Metabolism is an interconnected and balanced process of assimilation (anabolism) and dissimulation (catabolism). That is, life is both creation and destruction, the birth of the new and the death of the old. But this is not the labor of Sisyphean, but a purposeful process of self-improvement. Anabolism does not repeat the structure of organic molecules that have undergone catabolic destruction, but creates more perfect molecular structures filled with new information from their fragments. The processing of constantly changing information in the biosphere is carried out by a "global revision" of its structural state: viruses invade bacterial cells, bacteria

and fungi attack more organized representatives of life, which, in turn, metabolize the tissues of lower life forms. At the same time, each biological species, each organism, each organ, cell and molecule have their own specific functional programs and methods of transforming the forms of biological material. The harmonious activity of all this diversity forms the basic principle of a single information-analytical process of biospheric self-organization, ensuring the evolutionary development of life. In the process of this interaction, organic molecules are increasingly filled with potential energy and proportionally reduce kinetic energy, i.e. functional activity. This is the starting point of the aging process. The aging process forms structural information archives. From generation to generation, the information saturation of these archives increases.

Evolution is a fundamental mechanism of development of the material world, which formed a living substance from inert matter and endowed it with intelligence. The question arises: is it possible that this universe allows a systemic senseless destruction of the elements of its brainchild (living organisms) in the process of aging? If aging is not of great importance in the development of living matter, then why did evolution preserve this process in the life of an organism? The contradiction of the aging is that, on the one hand, in the process of aging, the organism degrades as a system, but, on the other hand, there is a structural improvement of its tissues at the molecular level. That is, aging ensures processes aimed not at preserving the organism as a system, but at preserving its individual elements (information blocks) that are of interest for the construction of new structures of living matter as a whole. An evolutionary ladder is formed from these information blocks, along which living matter rises to a higher level of its development. Aging is not decay or damage, but a mechanism for converting one structure of living tissue into another, more perfect one, while preserving it as a potential phase for use by new cellular

generations of the same organism or by other organisms.

Living organisms are formed only from "semi-finished products" (atoms and molecules), which have previously been part of other living structures and acquired a certain volume and quality of structural information (biological memory). The death of an organism is the moment of its merging with the primordial basis of being. Dying, the organism passes on to newly emerging organisms a material substrate with an "improved" structure and the corresponding information, ensuring an integral increase in the quality of the biosphere. The biosphere is a huge "melting pot": just as an organism processes its aging elements - cells, so the biosphere processes its aging elements - organisms. Aging and death of an organism is the process of transition of a fragment of living matter from an isolated (individualized) phase of development to the phase of integral development of the biosphere. The global nature of the aging problem is that it is not only an individual and not only a biological species that ages, but the entire biosphere as a whole. Thus, aging is a universal type of internal movement of living matter.

The task of modern science, given the established moral categories of humanity, is to maximize the lifespan of an individual. This task aligns with the "ultimate goal" of evolution, as it allows for the fullest realization of the program assigned to a specific organism in the search for more advanced life structures. It follows that aging cannot be stopped and should not be pursued, as stopping aging means halting development. At the same time, intellectual intervention in the aging process (in the interest of the individual) should focus on the prevention and correction of its pathological forms, without interfering with the process of physiological forms of tissue variability in the organism. This understanding of aging will define effective research directions in the field of gerontology and prevent researchers from straying onto the path of misconceptions.

Литература [References]

- 1 Литвинова Н.А. Экосистемный подход к воспроизводству человеческого капитала. *Креативная экономика*. 2023;5:1655-1670. Litvinova N. A. Ecosystem approach to reproduction of human capital. *Creative economy*. 2023;17(5):1655-1670. (In Russ.)
- 2 Бобринский Б. *Тайна Пресвятой Троицы: [курс догматического богословия]*. Православный Свято-Тихоновский гуманитарный ун-т. М: Изд-во ПСТГУ, 2005. 360 с. Bobrinsky B. *The Mystery of the Holy Trinity: [course of dogmatic theology]*. Orthodox St. Tikhon's University for the Humanities. Moscow: PSTGU Publishing House. 2005:360. (In Russ.)
- 3 Camazine S., Deneubourg J-L., Nigel R. et al. *Self-Organization in Biological Systems*. Princeton university press. 2020:562.
- 4 Isaeva V.V. Self-Organization in Biological Systems. *Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Biologicheskaya*. 2012;2:144-153.
- 5 Пригожин И., Николис Ж. Биологический порядок, структура и неустойчивости. *Успехи физических наук*. 1973;109(3):517-544. Prigogin I., Nicolis J. Biological order, structure and instabilities. *Advances in physical sciences*. 1973;109(3):517-544. (In Russ.)
- 6 Nicolis G., Prigogine I. *Self-Organization in Nonequilibrium Systems: From Dissipative Structures to Order through Fluctuations*. Wiley, New York. 1977.
- 7 Коросов А.В. Принцип эмерджентности в экологии. *Принципы экологии*. 2012;3:48-66. Korosov, A.V. The principle of emergence in ecology. *Principles of ecology*. 2012;3:48-66. (In Russ.)
- 8 Цветков В.Я., Козлов А.В. Использование моделей живых организмов для анализа эволюции сложных организационно-технических систем. *Образовательные ресурсы и технологии*. 2019;4(29):68-76. Tsvetkov, V.Ya., Kozlov, A.V. Using Models of Living Organisms to Analyze the Evolution of Complex Organizational and Technical Systems. *Educational Resources and Technologies*. 2019;4(29):68-76. (In Russ.)

- 9 Шабалин В.Н., Шатохина.С.Н. Роль старения в эволюционном развитии человека. *Вестник российской академии наук*. 2020; 90(12):1119-1127. Shabalin, V.N., Shatokhina, S. N. The Role of Aging in Human Evolutionary Development. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2020; 90(12):1119-1127. (In Russ.)
- 10 Моисеев Н.Н. *Универсум. Информация. Общество Устойчивый мир*. 2001. 198 с. Moiseev N.N. *Universe. Information. Society Sustainable World*. 2001:198. (In Russ.)
- 11 Анисимов В.Н. *Молекулярные и физиологические механизмы старения*. СПб., 2008. 467 с. Anisimov V.N. *Molecular and Physiological Mechanisms of Aging*. St. Petersburg. 2008:467. (In Russ.)
- 12 Picca A, Guerra F, Calvani R. et al. Mitochondrial Dysfunction and Aging: Insights from the Analysis of Extracellular Vesicles. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(4):805.
- 13 Kowald A, Kirkwood T.B. Can aging be programmed? A critical literature review. *Aging. Cell*. 2016;15(6):986-998.
- 14 Кунижева С.С., Волобаев В.П., М.Ю. Плотникова и др. Современные тенденции и подходы поиска генетических детерминант старения и долголетия. *Генетика*. 2022;58(12):1367-1385. Kunizheva, S.S., Volobaev, V.P., Plotnikova M.Yu. et al. Current trends and approaches to the search for genetic determinants of aging and longevity. *Genetics*. 2022;58(12):1367-1385. (In Russ.)
- 15 Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р. и др. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы). *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(5):45-54. Mikheev, R.K., Andreeva, E.N., Grigoryan, O.R. et al. Molecular and cellular mechanisms of aging: current concepts (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):45-54.
- 16 Sergiev P.V., Dontsova O.A., Berezkin G.V. Theories of Aging: An Ever-Evolving Field. *Acta Naturae*. 2015;7(1):9-18.
- 17 Zhang W., Qu J., Liu G.-H., Belmonte J.C.I. Epigenome aging and rejuvenation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21(3):137-150.
- 18 Haber C. Life extension and history: the continual search for the fountain of youth. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004. 59(6):B515-B522.
- 19 Lars Kierner, Gianni Cesareni. Comparative interactomics: comparing apples and pears? *Trends in Biotechnology*. 2007;25(10):448-454.
- 20 Bruggeman F.J., Westerhoff H.V. The nature of systems biology. *Trends in Microbiology*. 2007;15(1):45-50.
- 21 Иванов А. С., Згода В. Г., Арчаков А. И. Технологии белковой интерактомики. *Биоорганическая химия*. 2011;37(1):8-21. Ivanov, A.S., Zgoda, V.G., Archakov A.I. Protein interactomics technologies. *Bioorganic Chemistry*. 2011;37(1):8-21. (In Russ.)
- 22 Панова Е.И. Категории здоровья и болезни в эволюции парадигм медицины. *Социология медицины*. 2019;18(2):110-117. Panova, E.I. Categories of Health and Disease in the Evolution of Medical Paradigms. *Sociology of Medicine*. 2019;18 (2):110-117. (In Russ.)
- 23 Тюленев В. М. Лактанций: христианский историк на перекрестке эпох. Науч. изд. Санкт-Петербург: Алетеия, 2000. 319 с. Tyulenev V.M. Lactantius: Christian historian at the crossroads of eras. Scientific pub. St. Petersburg: Aletheia. 2000:319. (In Russ.)
- 24 Sephiashvili D. P. The Role of Disease in Organic Progress. *Open Biological Sciences Journal*. 2015;1(1):1-6.
- 25 Солодухина Д.П. Исторический анализ концепций здоровья и болезни. *Мир науки. Социология, филология, культурология*. 2021;1:121. Solodukhina D.P. Historical Analysis of the Concepts of Health and Disease. *The World of Science. Sociology, Philology, Cultural Studies*. 2021;1:121.
- 26 Артеменков А.А. Дезадаптация как фактор эволюционного развития в популяциях человека. *Научное обозрение. Реферативный журнал*. 2017;1:5-16. Artemenkov A.A. Maladaptation as a factor in evolutionary development in human populations. Scientific review. *Abstract journal*. 2017;1:5-16. (In Russ.)
- 27 Супотницкий М.В. *Словарь генетических терминов*. М.: ВУЗОВСКАЯ КНИГА, 2007. 508 с. Supotnitsky M.V. *Dictionary of genetic terms*. Moscow: UNIVERSITY BOOK. 2007:508. (In Russ.)
- 28 Белан Д.В., Екимова И.В. Белки теплового шока при конформационных болезнях мозга. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019. 105(12). с. 1465-1485. Belan D.V., & Ekimova, I.V. Heat shock proteins in conformational diseases of the brain. *Russian Physiological Journal named after I. M. Sechenov* 2019;105(12):1465-1485. (In Russ.)
- 29 Прибрам К. *Языки мозга: Экспериментальные парадоксы и принципы нейропсихологии*. Пер. с англ. 2-е изд. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2010. 464 с. Pribram K. *Languages of the Brain: Experimental Paradoxes and Principles of Neuropsychology*. Translated from English. 2nd ed. M.: Book House "LIBROKOM". 2010:464. (In Russ.)
- 30 Андрианов А.М. *Конформационный анализ белков: теория и приложения*. Минск: Беларус. Навука, 2013. 518 с. Pardaeva S., Zhumaeva F., Akhmedov A. Function of cell proteins. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*. 2021;1(10):369-379. (In Russ.)
- 31 Pardaeva S., Zhumaeva F., Akhmedov A. Функция белков клетки. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*. 2021;1(10):369-379.
- 32 Porter L.L., Looger L.L. "Extant fold-switching proteins are widespread". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(23):5968-5973.
- 33 Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Нестабильность конформации белка – общий компонент патогенеза болезней человека. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016;71(1):46-51. Sakharov V.N., Litvitsky P.F. Instability of protein conformation is a common component of the pathogenesis of human diseases. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):46-51. (In Russ.)
- 34 Vacek J., Zatloukalová M., Dorčák V. et al. Electrochemistry in sensing of molecular interactions of proteins and their behavior in an electric field. *Microchimica Acta*. 2023;190:2-21.
- 35 Hu X., Feng C., Ling T., Chen M. Deep learning frameworks for protein-protein interaction prediction. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022;20:3223-3233.
- 36 Bahar I., Jernigan R.L., Dill K.A. Protein Actions: Principles and Modeling. *Journal of Biological Physics*. 2017;43(4):1-5.
- 37 Thabault L, Liberelle M, Frédéric R. Targeting protein self-association in drug design. *Drug Discov. Today*. 2021;26(5):1148-63.
- 38 Hribar-Lee B., Lukšić M. Biophysical Principles Emerging from Experiments on Protein-Protein Association and Aggregation. *Annu. Rev. Biophys.* 2024. 53:1-18.
- 39 Cohen R.D., Pielak G. J. Electrostatic Contributions to Quaternary Protein Structure. *Journal of the American Chemical Society*. 2016;138(40):13139-13142.
- 40 Danielsson J., Oliver M. "Comparing in vitro and in vivo protein behavior: what do these data really tell us?" *Current Opinion in Structural Biology*. 2017;42:129-135.
- 41 Shekhtman A., Burtz D.S., DeMott Ch., Breindel L. Real-time nuclear magnetic resonance in cells: ribosome-targeting antibiotics modulate protein interactions. *Biochemistry*. 2018;57(5):540-546.
- 42 Какаджанова К. К., Юсубов Д., Матиев Д. Основа биологической жизни или о структурной организации и функции белков. *Вестник науки*. 2024;4(73):562-565. Kakadzhanova K.K., Yusubov D., Matiev D. The basis of biological life or about the structural organization and function of proteins. *Science Bulletin*. 2024;4(73):562-565. (In Russ.)
- 43 Csaba P., Balázs P., Csaba P. An integrated view of protein evolution. *Nature Reviews Genetics*. 2006;7:337-348.

- 44 Uhlén M., Karlsson M., Andreas H. et al. The human secretome. *Sci Signal*. 2019;2(609).
- 45 Omenn G.S., Orchard S., Lane L. et al. The 2024 Report on the Human Proteome from the HUPO Human Proteome Project. *J Proteome Res*. 2024;6:23(12):5296-5311.
- 46 Karki R., Pandya D., Elston R.C. et al. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics*. 2015; 8:37.
- 47 Инге-Вечтомов С.Г. Проблема изменчивости. Феноменология и механизмы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/2):791-804. Inge-Vechtomov S.G. The problem of variability. Phenomenology and mechanisms. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013;17 (4/2):791-804. (In Russ.)
- 48 Shendure J., Akey J.M. The origins, determinants, and consequences of human mutations. *Science*. 2015;349(6255):1478-83.
- 49 Успенская Н.Я., Акопов С.Б., Снежков Е.В., Сverdlov E.D. Скорость герминальных мутаций человека – вариабельный фактор эволюции и болезней. *Генетика*, 2019;55:5:493-505. Uspenskaya N.Ya., Akopov S.B., Snezhkov E.V., & Sverdlo E.D. The rate of human germline mutations is a variable factor of evolution and diseases. *Genetics*. 2019;55(5):493-505. (In Russ.)
- 50 Чураев Р.Н. Эпигены – наследственные единицы надгенного уровня. *Экологическая генетика*. 2010;4:17-24. Churaev R.N. Epigenes – hereditary units of the supragenetic level. *Ecological Genetics* 2010; 4:17-24. (In Russ.)
- 51 Kurtzman J., Gordon P. No More Daing. *The Conquest of Agind and the Extension of Human Life*. Los Angeles. 1976. 218 p.
- 52 Финкельштейн А.В. 50+ лет самоорганизации белков. *Успехи биологической химии*. 2018;58:7-40. Finkelshtein A.V. 50+ years of protein self-organization. *Advances in Biological Chemistry*. 2018;58:7-40. (In Russ.)
- 53 Колубаева С.Н., Свеклина Т.С., Шустов С.Б. и др. Митохондриальный геном и старение кардиомиоцитов. *Гены и клетки*. 2021;16 (4):14-21. Kolyubaeva S.N., Sveklina T.S., Shustov S.B. et al. Mitochondrial genome and aging of cardiomyocytes. *Genes and Cells*. 2021;16(4):14-21. (In Russ.)
- 54 Hidalgo R.A., Veltman J.A., Hoischen A. et al. New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biology*. 2016;17:241.
- 55 Cagan A., Baez-Ortega A., Brzozowska N., et al. Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals. *Nature*. 2022;604:517-524.
- 56 Shreeya T., Ansari M.S., Kumar P., et al. Senescence: A DNA damage response and its role in aging and Neurodegenerative Diseases. *Front Aging*. 2024;4:129.
- 57 Epelbaum J. Neuroendocrinology and aging. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):808-811.
- 58 Мелихова Л.В., Чентиева Л.А., Лушчик М.В. Основные теории старения. *Международный студенческий научный вестник*. 2016;4-2. Melikhova L.V., Chentieva L.A., & Lushchik M.V. Main theories of aging. *International Student Scientific Bulletin*. 2016;4-2. (In Russ.)
- 59 da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, et al. A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev*. 2016;29:90-112.
- 60 Schumacher B, Pothof J, Vijg J, Hoeijmakers J.H.J. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature*. 2021;592(7856):695-703.
- 61 Dabin J., Fortuny A., Polo S.E. Epigenome maintenance in response to DNA damage. *Mol. Cell*. 2016;62:712-727.
- 62 Bennett-Baker P.E., Wilkowski J., Burke D.T. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse. *Genetics*. 2003;165(4):2055-2062.
- 63 Первушин В.В., Горпинич И.В., Савончик Г.С. Мутагенез: разновидности и эволюционная роль. *Международный студенческий научный вестник*. 2022;1. ervushin V.V., Gorpinich I.V., Savonchik G.S. Mutagenesis: varieties and evolutionary role. *International Student Scientific Bulletin*. 2022;1. (In Russ.)
- 64 Chen X, Fu W, Luo Y, et al. Protein deamidation to produce processable ingredients and engineered colloids for emerging food applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2021;20(4):3788-3817.
- 65 Galzio R, Rosati F, Benedetti E, et al. Glycosylated nucleolin as marker for human gliomas. *J Cell Biochem*. 2012;113(2):571-579.
- 66 Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р. и др. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы). *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(5):45-54. Mikheev R.K., Andreeva E.N., Grigoryan O.R. et al. Molecular and cellular mechanisms of aging: current concepts (literature review). *Problems of Endocrinology* 2023;69(5):45-54. (In Russ.)
- 67 Orgel L. E., *Molecular evolution, Origin of Life*. New York, Wiley. 1973:237.
- 68 Bahar R., Hartmann C.H., Rodriguez K.A., et al. Increased cell-to-cell variation in gene expression in ageing mouse heart. *Nature*. 2006;441:1011-1014.
- 69 López-Gil L, Pascual-Ahuir A, Proft M. Genomic Instability and Epigenetic Changes during Aging. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14279.
- 70 Vijg J. From DNA damage to mutations: All roads lead to aging. *Ageing Res. Rev*. 2021;68:101316.
- 71 Schumacher B., Pothof J., Vijg J., Hoeijmaker, J.H.J. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature*. 2021;592: 695-703.
- 72 Hashizume O., Ohnishi S., Mito T. Epigenetic regulation of the nuclear-coded GCAT and SHMT2 genes confers human age-associated mitochondrial respiration defects, *Sci. Rep*. 2015;5:10434.
- 73 Rodriguez-Roder S. Fernández-Morera J.L., Fernández A.F. et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Discov Med*. 2010; 10(52):225-33.
- 74 Montano S.P., Pigli Y.Z., Rice P.A. The Mu transpososome structure sheds light on DDE recombinase evolution. *Nature*. 2012;491:413-417.
- 75 Анашкина А.А., Кузнецов Е.Н., Батыновский А.В. и др. Взаимодействия белок-ДНК: статистический анализ межатомных контактов в большой и малой бороздках. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21:8: 887-894. Anashkina A.A., Kuznetsov E.N., Batyansky A.V. et al. Protein-DNA interactions: statistical analysis of interatomic contacts in the major and minor grooves. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(8):887-894.
- 76 Titeca K, Lemmens I, Tavernier J, Eyckerman S. Discovering cellular protein-protein interactions: Technological strategies and opportunities. *Mass Spectrom Rev*. 2019; 38(1):79-111.
- 77 Wapshott A. Protein-Protein Interactions: Biological Regulation of Enzyme Function. *Enz Eng*. 2023;12:220.
- 78 Инге-Вечтомов С.Г. Механизмы модификационной изменчивости. *Экологическая генетика*. 2010;8(4):4-9. Inge-Vechtomov S.G. Mechanisms of modification variability. *Ecological Genetics*. 2010;8(4):4-9. (In Russ.)
- 79 Астратенкова И.В., Ахметов И.И., Гольберг Н.Д., Рогозкин В.А. Регуляция метаболизма скелетных мышц эпигенетическими факторами. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105:9:1113-1121. Astratenkova I.V., Akhmetov I.I., Golberg N.D., Rogozkin V.A. Regulation of skeletal muscle metabolism by epigenetic factors. *I.M. Sechenov Russian Physiological Journal* 2019;105(9):1113-1121. (In Russ.)
- 80 Wang K., Liu H., Hu Q. et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:7:374.

- 81 Horvath, S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013;14(10):R115.
- 82 West J., Widschwendter M., Teschendorff A. E. Distinctive topology of age-associated epigenetic drift in the human interactome. *PNAS.* 2013;110(35):14138-14143.
- 83 Марков А.В., Серебрякова В.В., Назаренко М.С. и др. Оценка общего уровня метилирования ДНК по метилированию ретротранспозона LINE-1 при атеросклерозе у человека. *Медицинская генетика.* 2018;17(3):13-17. Markov A.V., Serebryakova V.V., Nazarenko M.S. et al. Assessment of the global DNA methylation level by LINE-1 retrotransposon methylation in human atherosclerosis. *Medical Genetics.* 2018;17 (3):13-17. (In Russ.)
- 84 Johnson A.A., Akman K., Calimport S. et al. The role of DNA methylation in aging, rejuvenation and age-related diseases. Rejuvenating effect. 2012;15(5):483-94.
- 85 Jones M.J., Goodman S.J., Kobor M.S. DNA Methylation and Healthy Human Aging. *Senescent Cell.* 2015;14(6):924-932.
- 86 Yi S.Z., Kim K. New insights into the role of histone changes in aging. *Int. J Mol Sci.* 2020;3:21(21):8241.
- 87 Sedivy J.M., Banumathy G., Adams P.D. Aging by epigenetics - a consequence of chromatin damage? *Exp Cell Res.* 2008;12:314(9):1909-1917.
- 88 Purohit J.S., Chaturvedi M.M.. Chromatin and Aging. *Topics in Biomedical Gerontology.* 2016;18:205-241.
- 89 Муравлева Л.В., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. и др. Внеклеточные нуклеиновые кислоты: происхождение и функции. *Современные проблемы науки и образования.* 2010: 2:15-20. Muravleva L.V., Molotov-Luchansky V.B., Klyuev D.A. et al. Extracellular nucleic acids: origin and functions. *Modern problems of science and education.* 2010;2:15-20. (In Russ.)
- 90 Pisetsky D., Fairhurst A. The origin of extracellular DNA during the clearance of dead and dying cells. *Autoimmunity.* 2007. 40(4): 281-284.
- 91 Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии. *Медицинская иммунология.* 2013. 15(5): 399-412. Kozlov V.A. Free extracellular DNA in norm and pathology. *Medical Immunology.* 2013;15(5):399-412. (In Russ.)
- 92 Smith, T., Ho, G., Christodoulou, J. at al. Extensive variation in the mutation rate between and within human genes associated with Mendelian disease. *Human Mutation,* 2016; 37(5):488-494.
- 93 Артеменков А.А. Дезадаптивные генетико-эволюционные процессы в популяциях человека промышленных городов. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2020;28(2):234-248. Artemenkov A.A. Maladaptive genetic and evolutionary processes in human populations of industrial cities. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov.* 2020;28(2):234-248. (In Russ.)
- 94 Moor N.A., Lavrik O.I. Protein-protein interactions in DNA base excision repair. *Biochemistry.* 2018;83:4:411-422.
- 95 Endutkin A.V., Yudkina A.V., Sidorenko V.S., Zharkov D.O.. Transient proteinprotein complexes in base excision repair. *Journal of Bio-molecular Structure & Dynamics.* 2019;37:17:4407-4418.
- 96 Sun J., Antczak N.M., Gahlon H.L., Sturla S.J. Molecular beacons with oxidized bases report on substrate specificity of DNA oxoguanine glycosylases. *Chemical Science.* 2022;13:15:4295-4302.
- 97 Фаллер В.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Изд-во Бином-Пресс. 2006. 235 с. Faller V.M., & Shields D. *Molecular Biology of the Cell.* Binom-Press. 2006. 235 p. (In Russ.)
- 98 Малыгина Н.А. Старение клеток и возрастзависимые заболевания. *Клиническая геронтология.* 2014;3-4:30-34. Malygina N.A. Cell aging and age-related diseases. *Clinical Gerontology.* 2014;3-4:30-34. (In Russ.)
- 99 Edifizi D., Nolte H., Babu V. et al. Multilayered reprogramming in response to persistent DNA damage in *C. elegans*. *Cell Rep.* 2017;20:2026-2043.
- 100 Garagnani P., Marquis J., Delledonne K. et al. Whole-genome sequencing analysis of semi-supercentenarians. *eLife.* 2021;10:e57849.
- 101 Bin-Jumah M.N., Nadeem M.S., Gilani S.J., et al. Genes and longevity of lifespan. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1499.
- 102 Takubo K., Nakamura K., Izumiyama N. at all. Telomere Shortening With Aging in Human Liver. *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES.* 2000;55A(11):533-536.
- 103 Aguado J., d'Adda di Fagagna F., Wolvetang E. Telomere transcription in ageing. *Ageing Res Rev.* 2020;(62):101115.
- 104 Масютина А.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Клеточное старение: механизмы и клиническое значение. *Иммунология.* 2024;45(2):221-234. Masyutina A.M., Pashchenkov M.V., Pinegin B.V. Cellular aging: mechanisms and clinical significance. *Immunology.* 2024;45 (2):221-234.
- 105 Fedintsev A.,Moskalev A. Stochastic non-enzymatic modification of long-lived macromolecules - A missing hallmark of aging. *Ageing Research Reviews.* 2020;62:101097.
- 106 Selman M, Pardo A.Selman M, et al. Fibroageing: An ageing pathological feature driven by dysregulated extracellular matrix-cell mechanobiology. *Ageing Res Rev.* 2021;70:101393.
- 107 Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1956;11:298-300.
- 108 Barja G. Rate of generation of oxidative stress-related damage and animal longevity. *Free Radic. Biol. Med.* 2002;33:1167-1172.
- 109 Carusillo A, Mussolino C. DNA damage: From threat to treatment. *Cells.* 2020;9(7):1665.
- 110 Shi T, Dansen T.B. Reactive Oxygen Species induced p53 activation: DNA damage, redox signaling, or both? *Antioxid Redox Signal.* 2020;33(12):839-859.
- 111 Andziak B., O'Connor T.P., Qi W., at al. High oxidative damage levels in the longest-living rodent, the naked mole-rat. *Aging Cell.* 2006;5:463-471.
- 112 Labunsky V.M., Gladyshev V.N. Role of Reactive Oxygen Species-Mediated Signaling in Aging. *Antioxid. Redox Signal.* 2013;19:1362-1372.
- 113 Viña J., Borras C., Abdelaziz Kh. M, Garcia-Valles R. The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging. *Antioxid Redox Signal.* 2013.19(8):779-87.
- 114 Sparks J.L., Chistol G., Gao A.O. at al. The CMG helicase bypasses DNA-protein cross-links to facilitate their repair. *Cell.* 2019;176:1-2:167-181.
- 115 Nakamura J., Nakamura M. DNA-protein crosslink formation by endogenous aldehydes and AP sites. *DNA repair.* 2020;88:102806.
- 116 Zhou Y, Myung Y, Rodrigues C. et al. DDMut-PPI: predicting effects of mutations on protein-protein interactions using graph-based deep learning. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(W1):W207-W214.
- 117 Bjorksten J. Longevity, a Quest: An Odyssey. 1981:269.
- 118 Кац Я.А., Пархонюк Е.В. Склероз: местные и общие закономерности развития. *Клиническая медицина.* 2015; 8:29-38. Kats Ya.A., Parkhonyuk E.V. Sclerosis: local and general patterns of development. *Clinical Medicine.* 2015;8:29-38. (In Russ.)
- 119 Спасов А.А., Ращенко А.И. Терапевтический потенциал разрывателей поперечных сшивок гликированных белков. *Вестник Волгоградского ГМУ.* 2016;1(57):12-16. Spasov A.A., Rashchenko A.I. Therapeutic potential of glycated protein cross-link breakers. *Bulletin of Volgograd State Medical University.* 2016;1(57):12-16.

- 120 Franceschi C., Bonafe M., Valensin S. et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000;908: 208-218.
- 121 Jurk D., Wilson C., Passos J.F. et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates aging in mice. *Nat. Commun.* 2014;2:4172.
- 122 Coder B., Wang H., Ruan L., Su D. M. Thymic involution perturbs negative selection leading to autoreactive T cells that induce chronic inflammation. *J. Immunol.* 2015;194:12: 5825-5837.
- 123 Зиновьев П.А., Шубина И.Ж., Яменсков В.В., Киселевский М.В. Хроническое воспаление у пожилых: механизмы развития и связь с атеросклерозом. *Российский биотерапевтический журнал.* 2021;20(2):10-8. Zinoviev P.A., Shubina I.Zh., Yamenskov V.V., Kiselevsky M.V. Chronic inflammation in the elderly: mechanisms of development and relationship with atherosclerosis. *Russian biotherapeutic journal.* 2021;20(2):10-8. (In Russ.)
- 124 Cisneros B, García-Aguirre I, Unzueta J, et al. Immune system modulation in aging: Molecular mechanisms and therapeutic targets. *Front. Immunol.* 2022;13:1059173.
- 125 Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammation in aging: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev.* 2021;71:101422.
- 126 Pawelec G. Age and immunity: What is "immunosenescence"? *Exp Gerontol.* 2018;105:4-9.
- 127 Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between inflammaging and immunosenescence during ageing. *Cells.* 2022;11(3):1-48.
- 128 Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., et al. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol.* 2018;9:586.
- 129 Ferrucci L., Fabbri E.. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):505-522.
- 130 Selman M., Pardo A., Selman M. et al. Fibroageing: An ageing pathological feature driven by dysregulated extracellular matrix-cell mechanobiology. *Ageing Res Rev.* 2021;70:101393.
- 131 Fulop T., Larbi A., Pawelec G. et al. Immunology of aging: the birth of inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(2):109-122.
- 132 Arai Y., Martin-Ruiz C.M., Takayama M., et al. Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age: A longitudinal study of semi-supercentenarians. *EBioMedicine.* 2015;2(10):1549-58.
- 133 Zhou L., Ge M., Zhang Y. et al. Centenarians alleviate inflammaging by changing the ratio and secretory phenotypes of T helper 17 and regulatory T cells. *Front Pharmacol.* 2022;13:877709.
- 134 Andersen-Ranberg K., Hoier-Madsen M., Wiik A. et al. High prevalence of autoantibodies among Danish centenarians. *Clin Exp Immunol.* 2004;138:158-163.
- 135 Vadasz Z., Haj T., Kessel A. et al. Age-related autoimmunity. *BMC Med.* 2013;11:94.
- 136 Москалец О.В. Особенности иммунореактивности у пожилых и аутоиммунитет. *Успехи геронтол.* 2020;33:2:246-255. Moskalets O.V. Features of immunoreactivity in the elderly and a(in russian).utoimmunity. *Advances in Gerontology.* 2020;33(2):246-255. (In Russ.)
- 137 Bayersdorf R., Fruscalzo A., Catania F. Linking autoimmunity to the origin of the adaptive immune system. *Evolut. Med. Publ. Hlth.* 2018;1:2-12.
- 138 Ellis J.C., Braley-Mullen H. Mechanisms by which B cells and regulatory T cells influence development of murine organ-specific autoimmune disease. *J. clin. Med.* 2017; 6(2):E13.
- 139 Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Воспалительная теория старения, возрастассоциированные заболевания и остеоартрит. *Русский медицинский журнал.* 2020;7:33-38. Zotkin E.G., Dydykin, I.S., Lila A.M. Inflammatory theory of aging, age-associated diseases, and osteoarthritis. *Russian Medical Journal.* 2020;7:33-38. (In Russ.)
- 140 Perluigi M., Swomley A.M., Butterfield D.A. Redox proteomics and the dynamic molecular landscape of the aging brain. *Ageing Res Rev.* 2014;13:75-89.
- 141 Гумовский А.Н., Завьялова Я.С., Карп Т.Д., и др. Концепция липофусциноза нейронов головного мозга при хронической ишемии мозга. *Международный студенческий научный вестник.* 2015;2(20):200-201. Gumovsky A.N., Zavyalova Ya.S., Karp T.D., et al. The concept of lipofuscinosis of brain neurons in chronic cerebral ischemia. *International Student Scientific Bulletin.* 2015;2(20):200-201. (In Russ.)
- 142 Грибанов А.В., Джос Ю.С., Дерябина И.Н. и др. Старение головного мозга человека: морфофункциональные аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017;117(12):3-7. Gribanov A.V., Jos Yu.S., Deryabina I.N. et al. Human brain aging: morphofunctional aspects. *S.S. Korsakov. Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues.* 2017;117(12):3-7. (In Russ.)
- 143 Alfaro I.E., Albornoz A., Molina A. et al. Chaperone Mediated Autophagy in the Crosstalk of Neurodegenerative Diseases and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;31(9):778.
- 144 Фасхутдинова Е.Р., Милентьева И.С., Лосева А.И. и др. Влияние экстракта Ginkgo biloba и его биологически активных веществ на накопление липофусцина в теле Caenorhabditis elegans. *Технологии живых систем.* 2023;20(4):121-130. Faskhutdinova E.R., Milentyeva I.S., Loseva A.I. et al. Effect of Ginkgo biloba extract and its biologically active substances on lipofuscin accumulation in the body of Caenorhabditis elegans. *Technologies of living systems.* 2023;2(4):121-130. (In Russ.)
- 145 Schulz J., Mukherjee A., Park K.W. Extensive accumulation of misfolded protein aggregates during natural aging and senescence. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2022;14:1-19.
- 146 Chiti F., Dobson K.M. Protein misfolding, amyloid formation, and human disease: a brief review of advances over the past decade. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:27-68.
- 147 Boellaard J., Harzer K., Schlote W. Variations of the ultrastructure of neuronal lipofuscin during childhood and adolescence in the human Ammon's horn. *Ultrastruct. Pathol.* 2006;5: 387-91.
- 148 Ефимов А.А., Маслякова Г.Н. О роли липофусцина в инволютивных и патологических процессах. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2009;5(1):111-115. Efimov A.A., Maslyakova G.N. On the role of lipofuscin in involutional and pathological processes. *Saratov Scientific Medical Journal.* 2009; 5(1):111-115. (In Russ.)
- 149 Kritsilis M., Rizou S.V. Koutsoudaki P.N, et al. Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;27:19(10):29-37.
- 150 Корсакова Н.К., Рощина И.Ф. Нейропсихологический подход к исследованию нормального и патологического старения. *Вестник Московского университета. Лекция.* 2009:4-8. Korsakova N.K., Roshchina I.F. Neuropsychological approach to the study of normal and pathological aging. *Moscow University Bulletin. Lecture.* 2009:4-8. (In Russ.)
- 151 Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Struct Funct.* 2011;216(2):85-89.
- 152 Марцинковская Т.Д. Особенности психического развития в позднем возрасте. *Психология зрелости и старения.* 2018;3:13-17. Martsinkovskaya T.D. Features of mental development in late age. *Psychology of maturity and aging.* 2018;3:13-17. (In Russ.)

- 153 Badham S. P., Hay M., Foxon N. et al. When does prior knowledge disproportionately benefit older adults' memory? *Aging, Neuropsychology and Cognition*. 2015;23(3):338-365.
- 154 Третьякова В.Д. Возрастные изменения в мозге и факторы влияющие на них. *Бюллетень науки и практики*. 2022;8(7):151-191. Tret'yakova V.D. Age-related changes in the brain and factors influencing them. *Bulletin of Science and Practice*. 2022;8(7):151-191. (In Russ.)
- 155 Сахарова Е.Н., Уманская Е.Г., Цветкова Н.А. *Геронтопсихология*. Москва: МПГУ. 2018. 350 с. Sakharova E.N., Umanskaya E.G., Tsvetkova N.A. *Gerontopsychology*. Moscow: Moscow State Pedagogical University. 2018:350. (In Russ.)
- 156 Schli V., Leyrer V., Kolassa I.T., et al. Age-related changes in neuronal functional connectivity and their impact on behavior. *BMC Neurosci*. 2012;13:16.
- 157 Zimmermann J., Ritter P., Shen K. Structural architecture supports functional organization in the human aging brain at a regionwise and network level. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(7):2645-61.
- 158 Рощина И.Ф. Исследование нормального и патологического старения (нейропсихологический подход). *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* 2015;2(31):8 [Электронный ресурс]. Roshchina I.F. Study of normal and pathological aging (neuropsychological approach). *Medical psychology in Russia: electronic. scientific journal* 2015;2(31):8. (In Russ.)
- 159 Chen X., Varghese L., Jagust W.J. A Double-Edged Sword: The Role of Prior Knowledge in Memory Aging. *Front. Aging Neurosci*. 2022;14:874767.
- 160 Лисова Н.А., Черенева Е.А., Шилов С.Н., Никифорова Н.В. Характеристика церебрального энергетического метаболизма у лиц пожилого возраста с нарушением когнитивных функций. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2022;14(5):246-261. Lissova N.A., Chereneva E.A., Shilov S.N., Nikiforova N.V. Characteristics of cerebral energy metabolism in elderly individuals with impaired cognitive functions. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2022;14(5):246-261. (In Russ.)
- 161 Депутат И.С., Грибанов А.В., Нехорошкова А.Н. и др. Энергетическое состояние головного мозга у женщин пожилого возраста, проживающих в условиях севера. *Экология человека*. 2016;09:40-45. Deputat I.S., Griбанov A.V., Nekhoroshkova A.N. et al. Energy state of the brain in elderly women living in the north. *Human ecology*. 2016;9:40-45. (In Russ.)
- 162 World Health Organization. Overview of Ageing [cited 24.09.23]. Available from: https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1
- 163 Горошко Н.В., Пацала С.В. Феномен долгожительства в структуре глобального народонаселения. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. 2023;69(3):8. Goroshko N.V., Patsala S.V. The phenomenon of longevity in the structure of the global population. *Social aspects of population health [online publication]*. 2023;69(3):8. (In Russ.)
- 164 Департамент по экономическим и социальным вопросам ООН. Percentage total population (both sexes combined) by broad age group, region, subregion and country, 1950-2100. World Population Prospects, Population Division, United Nations. United Nations Department of Economic and Social Affairs. Percentage of total population (both sexes combined) by broad age group, region, subregion and country, 1950-2100. World Population Prospects, Population Division, United Nations. (In Russ.) <https://population.un.org/wpp/Download/SpecialAggregates/EconomicTrading/>
- 165 https://ru.wikipedia.org/wiki:World_population_growth,_1700-100,_2022_revision.png
- 166 Rivera M., Lake J. The ring of life provides evidence for a genome fusion origin of eukaryotes. *Nature*. 2004;431(7005):152-155.
- 167 Комарова В.А., Лавренченко Л.А. Методы выявления гибридизации и генетической интрогрессии при филогенетических несоответствиях. *Журнал общей биологии*. 2021;82 (6):403-418. Komarova V.A., Lavrenchenko L.A. Methods for detecting hybridization and genetic introgression in the presence of phylogenetic discrepancies. *Russian Journal of General Biology* 2021;82(6):403-418. (In Russ.)
- 168 Shabalin V.N., Shatokhina S.N. The Role of Aging in Human Evolutionary Development. *Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2020;90:6:730-737.
- 169 Вернадский В.И. *Научная мысль как планетное явление*. М.: НАУКА. 1991. 271 с. Vernadsky V.I. *Scientific Thought as a Planetary Phenomenon*. Moscow: SCIENCE. 1991:271. (In Russ.)
- 170 Рубанова Е.В. В.И. Вернадский: Ноосферная концепция (к 150-летию со дня рождения). *Известия Томского политехнического университета*. 2013;322(6):171-174. Rubanova E.V., Vernadsky V.I. Noospheric Concept (on the 150th Anniversary of His Birth). *Bulletin of Tomsk Polytechnic University*. 2013;322(6):171-174. (In Russ.)

Авторская справка**Шабалин Владимир Николаевич**

Д-р мед. наук, профессор, академик РАН, президент Медицинского университета «Реавиз»; главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии. ORCID 0000-0002-1861-759X

Author's reference**Vladimir N. Shabalin**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, president of the Medical University "Reaviz"; Chief Researcher, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology ORCID 0000-0002-1861-759X