ISSN 2074-9414 (Print)
ISSN 2313-1748 (Online)

https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-2-2517
https://elibrary.ru/QGDAJQ

Обзорная статья
https://fptt.ru

Биоактивные вещества геропротекторной направленности

А. Д. Фокина[1,*], А. Д. Веснина[1], А. С. Фролова[1], Д. Ю. Чекушкина[1], Л. А. Проскурякова[1], Л. М. Аксенова[2]

[1] *Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия*

[2] *Всероссийский научно-исследовательский институт кондитерской промышленности, Москва, Россия*

Поступила в редакцию: 02.04.2024
Принята после рецензирования: 24.05.2024
Принята к публикации: 04.06.2024

**А. Д. Фокина: fadan-2001@mail.ru, https://orcid.org/0009-0006-9566-170X*
А. Д. Веснина: https://orcid.org/0000-0002-4552-7418
А. С. Фролова: https://orcid.org/0000-0003-3988-8521
Д. Ю. Чекушкина: https://orcid.org/0009-0002-3826-8048
Л. А. Проскурякова: https://orcid.org/0000-0002-9583-9161

© А. Д. Фокина, А. Д. Веснина, А. С. Фролова, Д. Ю. Чекушкина, Л. А. Проскурякова, Л. М. Аксенова, 2024

Аннотация.
Организм человека постоянно подвергается влиянию ряда факторов окружающей среды, которые негативно воздействуют на его состояние и здоровье. Данное влияние в совокупности с наследственными особенностями приводит к геронтологическим изменениям, ухудшающим здоровье и сокращающим трудоспособную продолжительность жизни. В связи с этим актуальны мероприятия, направленные на предупреждение преждевременного старения организма. Например, через соблюдение рационального питания и систематического приема биологически активных добавок с геропротекторным потенциалом. Цель данной работы – рассмотрение и изучение БАВ с геропротекторным потенциалом для выбора перспективных компонентов для последующей разработки на их основе биологически активных добавок и функциональных продуктов питания.
Объектами исследования являлись отечественная научная литература и данные патентного поиска, посвященные БАВ-геропротекторам. В обзор включили источники из электронных баз данных National Center for Biotechnology Information, ScienceDirect и eLIBRARY.RU; патентный поиск осуществлялся через базу данных Федерального института промышленной собственности. Глубина поиска составила 5 лет, язык – русский и английский.
В результате проведенного обзора научной информации установлено, что на российском рынке растет спрос на биологически активные добавки (в 2023 г. рынок увеличился на 10 % в стоимостном выражении). Рассмотрели критерии, которым должны соответствовать БАВ-геропротекторы. Перспективными БАВ-геропротекторами являются растительные метаболиты: витамины, полифенолы и прочие антиоксиданты, адаптогенны, пептиды и т. д. На отечественном рынке имеются следующие лекарственные гериатрические средства: тималин, эпиталамин, дазатиниб и эпиталон.
Потенциальными геропротекторами являются этиламин, карнозин, глутатион, убихинон, куркумин, рутин, кверцетин, ресвератрол и прочие сенолитики и сирутины. Данные БАВ нацелены на профилактику окислительного стресса и накопление сенесцентных клеток. В качестве геропротекторов можно эффективно использовать богатые выше представленными БАВ растения – это *Vitis amurensis*, *Rhodiola rosea*, *Schisandra chinensis*, *Galega officinalis*, *Eleutherococcus senticosus*, *Withania somnifera* и *Panax ginseng*.

Ключевые слова. Геропротекторы, биологически активные вещества, антиоксиданты, старение, сенолитики, адаптогены, растительные метаболиты

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Разработка биологически активных добавок, состоящих из метаболитов растительных объектов *in vitro*, для защиты населения от преждевременного старения» (проект FZSR-2024-0008) с использованием оборудования ЦКП «Инструментальные методы анализа в области прикладной биотехнологии» на базе Кемеровского государственного университета (КемГУ).

Для цитирования: Биоактивные вещества геропротекторной направленности / А. Д. Фокина [и др.] // Техника и технология пищевых производств. 2024. Т. 54. № 2. С. 423–435. https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-2-2517

https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-2-2517
https://elibrary.ru/QGDAJQ

Review article
Available online at https://fptt.ru/en

Bioactive Anti-Aging Substances: Geroprotectors

Anna D. Fokina[1,*], Anna D. Vesnina[1], Anna S. Frolova[1], Darya Yu. Chekushkina[1], Larisa A. Proskuryakova[1], Larisa M. Aksenova[2]

[1] *Kemerovo State University, Kemerovo, Russia*

[2] *All-Russian Scientific Research Institute of Confectionery Industry, Moscow, Russia*

Received: 02.04.2024
Revised: 24.05.2024
Accepted: 04.06.2024

**Anna D. Fokina: fadan-2001@mail.ru, https://orcid.org/0009-0006-9566-170X*
Anna D. Vesnina: https://orcid.org/0000-0002-4552-7418
Anna S. Frolova: https://orcid.org/0000-0003-3988-8521
Darya Yu. Chekushkina: https://orcid.org/0009-0002-3826-8048
Larisa A. Proskuryakova: https://orcid.org/0000-0002-9583-9161

© A.D. Fokina, A.D. Vesnina, A.S. Frolova, D.Yu. Chekushkina, L.A. Proskuryakova, L.M. Aksenova, 2024

Abstract.
People are constantly exposed to adverse environmental factors that affect their health. If combined with hereditary predisposition, they may lead to gerontological changes that reduce healthy and working life expectancy. Some measures can prevent premature aging, e.g., a balanced diet or biologically active anti-aging substances also called geroprotectors. This article reviews biologically active geroprotectors with a view to select promising components for novel biologically active additives and functional foods.
The review covered five years of Russian research articles and patents on biologically active anti-aging agents indexed in the National Center for Biotechnology Information, ScienceDirect, eLIBRARY.RU, and the database of the Federal Institute of Industrial Property.
The domestic market demonstrates a growing demand for biologically active supplements: in 2023, it increased by 10% in value terms as consumers' interest in a healthy and long life continues to grow. The review also included quality criteria for biologically active anti-ageing agents, e.g., such plant metabolites as vitamins, polyphenols, antioxidants, adaptogens, peptides, etc. Thymalin, epithalamin, dasatinib, and epithalon are available on the domestic market.
The list of potential anti-aging agents includes ethylamine, carnosine, glutathione, ubiquinone, curcumin, rutin, quercetin, resveratrol, senolytics, and sirutins. These biologically active substances prevent oxidative stress, accumulation of lipofuscin, and senescent cells. The most effective anti-aging agents come from Vitis amurensis, Rhodiola rosea, Schisandra chinensis, Galega officinalis, Eleutherococcus senticosus, Withania somnifera, and Panax ginseng.

Keywords. Geroprotectors, biologically active substances, antioxidants, aging, senolytics, adaptogens, plant metabolites

Funding. The research was part of State Assignment FZSR-2024-0008: Biologically active anti-ageing additives with plant metabolites: in vitro studies. It was conducted on the premises of the Shared-Use Center for Biotechnology, Kemerovo State University (KemSU).

For citation: Fokina AD, Vesnina AD, Frolova AS, Chekushkina DYu, Proskuryakova LA, Aksenova LM. Bioactive Anti-Aging Substances: Geroprotectors. Food Processing: Techniques and Technology. 2024;54(2):423–435. (In Russ.). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-2-2517

Введение

Несмотря на увеличение общей продолжительности жизни, проблемы преждевременного старения и смертности населения не теряют актуальности. Согласно прогнозам ООН население в мире достигнет отметки 8,5 млрд человек к 2030 г., 9,7 млрд к 2050 г. и 10,4 млрд к 2100 г. К 2050 г. ожидается прирост доли мирового населения до 16 % в возрасте от 65 лет и старше. Для сравнения в 2022 г. доля прироста составила 10 % [1, 2]. По данным научной литературы, для более 10 % людей среднего возраста характерны функциональные признаки, относящиеся к людям старших возрастных групп (рис. 1) [3]. Причины преждевременного старения организма разнообразны: воспалительные реакции, окислительный стресс, снижение иммунитета, ухудшение работы сердечно-сосудистой системы, хрупкость и ослабление когнитивных и прочих функций [4, 5].

Рисунок 1. Типы старения и характерные признаки проявления преждевременного старения [6]

Figure 1. Types of aging and signs of premature aging [6]

Увеличение продолжительности жизни, сохранение и поддержание здоровья населения, сокращение уровня смертности – это важные задачи современной медицины, а также главные задачи в рамках проекта от Министерства Здравоохранения России до 2023 г. «Укрепление общественного здоровья» [7]. Ведение нездорового образа жизни, отсутствие физической активности, нарушение питания и баланса режима работы и отдыха, вредные привычки и неблагоприятная экологическая обстановка влияют на состояние организма, уровень стресса, физическое и эмоциональное здоровье, приводя к преждевременному изнашиванию организма, развитию хронических заболеваний и преждевременному старению [6, 8].

Правильное (рациональное, сбалансированное) питание является эффективным профилактическим средством, предотвращающим развитие ряда хронических заболеваний, которые влияют на возникновение преждевременного старения организма [8–10]. Следовательно, актуальными являются работы, направленные на разработку функциональных продуктов питания и биологически активных добавок, в состав которых входят биологически активные вещества – геропротекторы (гериатрические средства) [6, 8].

Растительное сырье, содержащее БАВ-геропротекторы, является перспективным и востребованным источником для получения эффективных и безопасных препаратов для профилактики сердечно-сосудистых, онкологических и кожных заболеваний, а также заболеваний, замедляющих процессы преждевременного изнашивания, хрупкости и прочих процессов старения организма [6]. Изучение индивидуальных БАВ и поиск новых источников биологически активных соединений является актуальной задачей для ученых-исследователей во всем мире [6, 9].

Цель работы заключалась в изучении и установлении перспективных БАВ-кандидатов в геропротекторы для производства на их основе биологически активных добавок и/или функциональных продуктов питания.

Объекты и методы исследования

Объектами исследования стали научные публикации, посвященные биологически активным добавкам, функциональным продуктам питания с геропротекторным потенциалом и биологически активным веществам, входящим в их состав и предупреждающим преждевременное старение организма, а также изобретения, описывающие разработку геропротекторов.

В обзор включили источники из электронных баз данных National Center for Biotechnology Information (в частности PubMed), ScienceDirect и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU. Провели патентный поиск через базу данных Федерального института промышленной собственности (ФИПС). Поиск осуществлялся на русском и английском языках, глубина поиска составила 5 лет. Ключевые слова поиска: геропротекторы, старение, антиоксиданты, адаптогены, сенолитики, регуляторы сигнальных путей, бигуаниды, сиртуины, флавоноиды, растительное сырье, антиоксидантная активность, окислительный стресс, продолжительность жизни, стрессовые факторы, профилактика заболеваний, препараты-геропротекторы. В найденных публикациях мы также изучали библиографический список.

Результаты и их обсуждение

Старение – это естественный биологический процесс, представляющий собой функциональные изменения на всех уровнях организации жизни организма (молекулярном, клеточном, физиологическом и т. д.), которые могут иметь как генетический, так и приобретенный характер [6, 10–14]. Существует большое количество различных теорий старения организма, в которых описываются различные механизмы старения. Например, митохондриальная теория, в основе которой лежит прогрессивная потеря функции митохондрий в различных тканях организма, теломерная – укорачивание теломер, свободнорадикальная – накопление повреждений клеток, вызванных свободными формами кислорода, и прочие теории [8, 11]. Важный

вклад в развитии старения играет свободнорадикальная теория. Основной причиной образования свободных радикалов в организме является неблагоприятная экологическая обстановка (загазация воздушного пространства, ультрафиолетовое облучение, угольная пыль) и вредные привычки, которые наносят вред человеческому организму: ведение нездорового образа жизни и курение. Образование в организме окисления свободными радикалами увеличивается с возрастом, что ведет к ухудшению самочувствия, развитию патологий и различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушению обмена веществ и ожирению, появлению злокачественных и доброкачественных новообразований, развитию сахарного диабета [12, 15].

Для профилактики преждевременного старения и воздействия на различные механизмы старения используют такой класс лекарственных соединений, как геропротекторы [6, 16].

Отечественный рынок биологически активных добавок геропротекторной направленности предлагает широкий спектр продуктов, которые разработаны с учетом потребностей и особенностей российских потребителей [17]. Важным аспектом анализа рынка биологически активных добавок геропротекторной направленности является изучение спроса на такие продукты. Согласно мнению руководителя совета по развитию системы здравоохранения координационного совета негосударственной сферы безопасности А. Макаевой потребители все больше обращают внимание на здоровье и долголетие. Ухудшение здоровья населения и поиск «волшебной» таблетки от всех болезней повышает интерес потребителей и популяризацию биологически активных добавок как эффективных профилактических средств разнонаправленного действия. С повышением интереса у населения на продукцию биологически активных добавок фармацевтического рынка увеличиваются спрос и предложение. Таким образом, в 2023 г. отмечалось расширение рынка биологически активных добавок на 10 % в год в стоимостном выражении, а прирост новых потребителей увеличился на 5 %, что спровоцировало повышение спроса на продукцию биологически активных добавок на 25 %. Это связано с тем, что все больше людей в России воспринимают биологически активные добавки как элемент культуры здоровьесбережения [18].

Предотвращение раннего старения организма является одной из ведущих задач современной медицины. Население стремится сохранить свою активность и улучшить качество жизни. Поэтому спрос на геропротекторные биологически активные добавки растет с каждым годом [6, 18].

Российские производители биологически активных добавок геропротекторной направленности разрабатывают продукты, которые включают в себя природные биоактивные вещества, способствующие замедлению процессов старения. Они учитывают национальные особенности и потребности потребителей, предлагая производство продуктов на основе запатентованных технологий и с соблюдением высоких стандартов качества [17–19].

Отечественный рынок биологически активных добавок геропротекторной направленности имеет большой потенциал для развития. С ростом заинтересованности потребителей в здоровье и долголетии спрос на такие продукты будет только увеличиваться.

В работе А. Москалева и его коллег были представлены следующие основные критерии потенциальных геропротекторов. Данные химические вещества должны
– увеличивать продолжительность жизни за счет воздействия на биомаркеры старения;
– улучшать физическое, психическое, эмоциональное и социальное функционирование;
– проявлять минимальные побочные эффекты при терапевтической дозировке;
– проявлять широкий спектр терапевтического действия;
– повышать устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды;
– не вызывать привыкания/лекарственной зависимости [20].

По происхождению геропротекторы разделяются на синтетические (компоненты синтезированы в лабораторных условиях, например, витамины, антибиотики и препараты на основе химических веществ) и природного происхождения (например, метаболиты растений, микроорганизмов и т. п.).

К природным биоактивным веществам-геропротекторам относятся антиоксиданты, сенолитики и др. (рис. 2) [10, 21].

Рисунок 2. Группы геропротекторов растительного состава

Figure 2. Classification of anti-aging agents of plant origin

К антиоксидантам относят жирорастворимые витамины А и Е, витамин С, бета-каротин, селен, синтетические антиоксиданты направленного действия (фенолы и их производные) (рис. 3). Антиоксиданты способствуют нейтрализации свободных радикалов в процессе окислительного стресса, что способствует предотвращению процесса старения организма [10, 22].

В медицинской литературе известны случаи увеличения продолжительности жизни после длительного применения таких препаратов, как тималин и эпиталамин, разработанных на основе животного сырья. Тималин – комплекс пептидов, выделенный из тимуса (прошел проверку и был одобрен Минздравом СССР № 1008 от 10.11.1982 г. (номер регистрации № 82.1008.8)), обладает антиатеросклеротическим и противоопухолевым действием. По результатам практического тестирования препарата у пациентов с нарушением гомеостаза с интервалом в шесть месяцев отмечалось целостное улучшение состояния, выработался иммунный ответ на респираторные и вирусные заболевания, обеспечилось предотвращение преждевременного старения. Препарат тималин, назначаемый как для лиц старше шестидесяти лет, так и для онкобольных пациентов, проявил себя как перспективное геропротекторное средство [19]. Применение эпиталамина в качестве биологически активной добавки способствовало нормализации уровня мелатонина и глюкозы в крови, функции репродуктивной защиты, повышению антиоксидантной и антирадикальной защиты, снижению действия окислительного стресса. Кроме этого, отмечался положительный гипогликемический эффект, поднятие клеточного иммунитета и восстановление фагоцитоза, сокращение онкологических рецидивов и возникновения метастаз. Эпиталамин – комплекс пептидов, выделенный из эпифиза мозга (прошел проверку и был одобрен Минздравом СССР № 250 от 19.06.1990 г. (номер регистрации № 90.250.1)) [19].

С возрастом у людей естественным образом снижается уровень антиоксидантной и антирадикальной клеточной защиты, что становится причиной преждевременного старения. Для предупреждения процесса преждевременного старения используют БАВ групп антиоксидантов (рис. 4).

Этиламин способствует нормализации уровня естественного мелатонина в организме. Но с возрастом выработка естественного мелатонина сокращается, что ведет к ускорению процесса старения, возникновению болезни Альцгеймера и артериальным нарушениям. В источниках отмечается, что мелатонин сам по себе обладает геропротекторным потенциалом. Мелатонин как антиоксидант замедляет перекисное окисление липидов, подавляет карбонилированные формы белков и предотвращает гибель клеток [20].

Карнозин относится к группе геропротекторного действия – антиоксидантам, которые способствуют замедлению процесса старения, омоложению клеток и организма изнутри (рис. 4b). Действие карнозина снижает укорачивание теломер при каждом делении клетки [18].

Другим представителем группы антиоксидантов геропротеторной направленности является глутатион, который предотвращает процесс апоптоза клеток, защищает клетки от свободных радикалов с помощью тиоловой кислоты (рис. 4c).

Убихинон зарекомендовал себя как препарат, назначающийся для профилактики и поднятия уровня энергии в таких областях медицины, как кардиология, эндокринология, нефрология (Кудесан) и косметология (Кутен). Коэнзим Q_{10} (убихинон) – антиоксидант геропротекторного действия, который участвует в процессе естественного образования АТФ в организме; из-за погло-

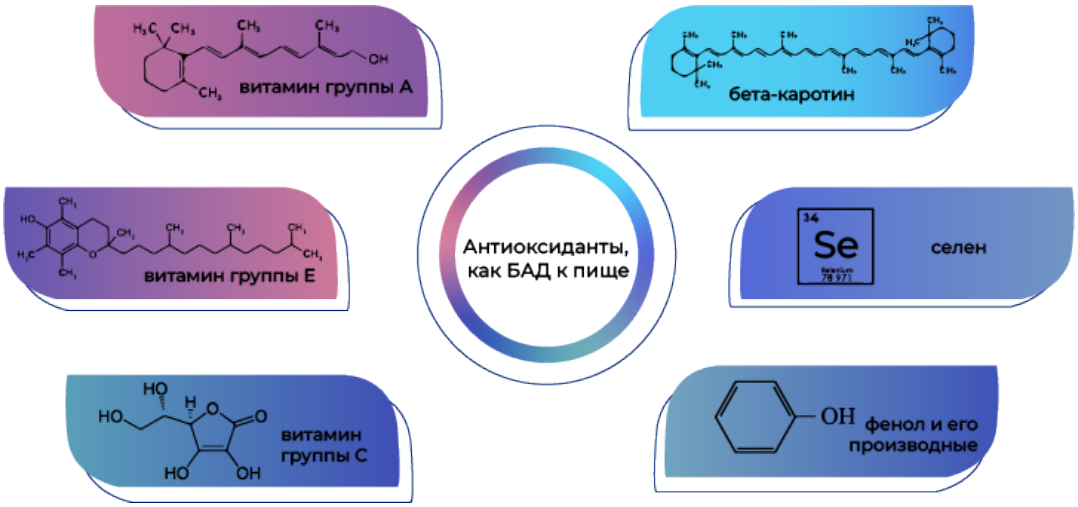

Рисунок 3. Антиоксиданты, используемые как биологически активная добавка к пище

Figure 3. Antioxidants used as dietary supplement

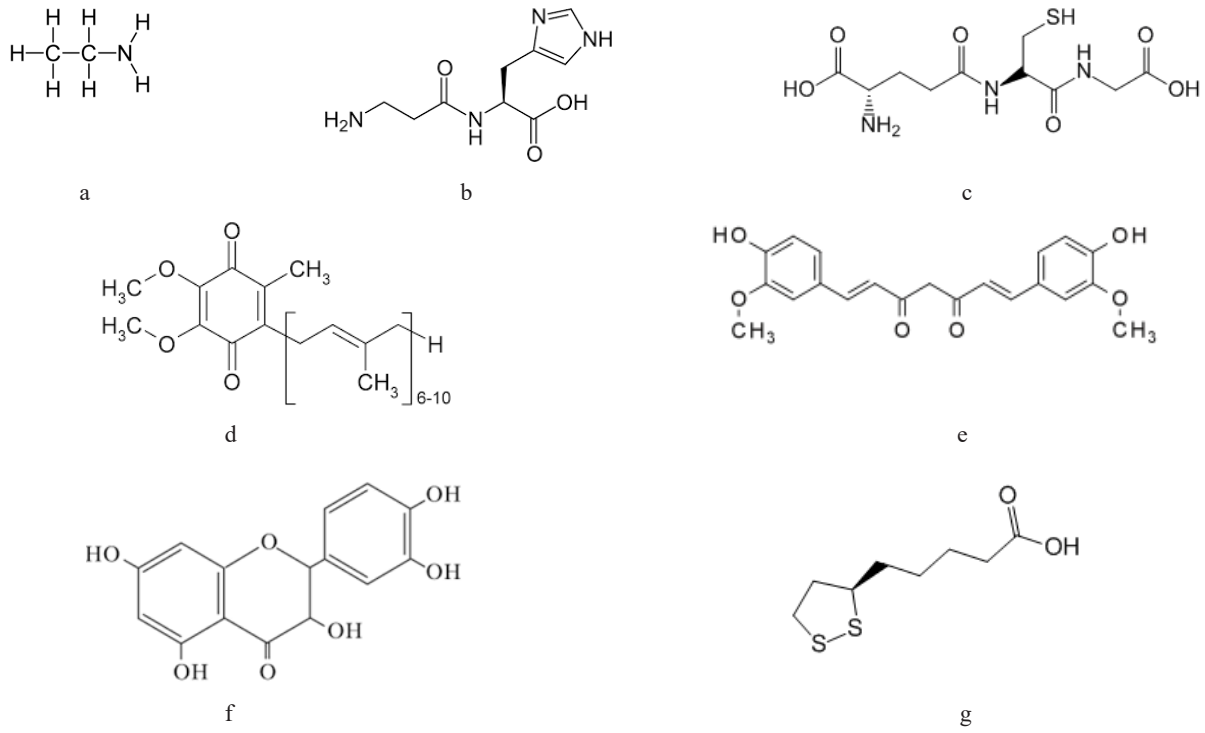

Рисунок 4. Структурные формулы БАВ геропротекторного действия группы антиоксидантов: a – этиламин, b – карнозин, c – глутатион, d – убихинон (коэнзим Q_{10}), e – куркумин, f – рутин, g – альфа-липоевая кислота

Figure 4. Biologically active anti-aging antioxidants: a – ethylamine, b – carnosine, c – glutathione, d – ubiquinone (coenzyme Q_{10}), e – curcumin, f – rutin, g – alpha-lipoic acid

щения кислорода выделяется энергия (рис. 4d) [23]. Коэнзим Q_{10} участвует в процессе клеточного дыхания. При дефиците убихинона в организме, т. е. при дефиците энергии, значительно ухудшается состояние сердечно-сосудистой системы, что ведет к брадикардии [23, 24].

Наряду с коэнзимом Q_{10}, в качестве антиоксиданта возрос интерес к куркумину – природному веществу, которое получают из корня куркумы [25–27]. Куркумин препятствует повреждению клеток, вызванному свободными радикалами, способствует замедлению процессов старения и предотвращению возникновения возрастных заболеваний, снижает уровень воспаления в организме, обладает иммуномодулирующим действием, благоприятно влияет на поддержание здоровья сердца и сосудов (рис. 4e) [28]. Исследования показали, что куркумин может быть полезным в профилактике и лечении таких заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет, артрит, опухоль и нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера и Паркинсона). Однако куркумин не всегда хорошо усваивается организмом. Чтобы повысить его биодоступность, рекомендуется принимать его вместе с черным перцем и жиром. Результаты проведенных многочисленных доклинических исследований, включая исследования *in vitro* и на животных, демонстрируют, что куркумин способен влиять на уровень антиоксидантных маркеров. Употребление куркумина как биологически активную добавку к пище в объеме 1200 мг/день в течение трех месяцев показало положительный эффект [29, 30]. Куркумин демонстрирует способность снижать маркеры воспаления и оксидативного стресса у пациентов, страдающих от метаболического синдрома. В случае метаболического синдрома куркумин может воздействовать через различные механизмы, включая регуляцию генов, ответственных за синтез глюкозы и обмен липидов. Результаты метаанализа, включающего 7 клинических исследований с участием 503 пациентов с метаболическим синдромом, показали улучшение уровней глюкозы в крови натощак, триглицеридов, холестерина и диастолического артериального давления после приема куркумина [31, 32].

Рутин (витамин P) – биофлавоноид, который естественным образом присутствует во многих плодах и овощах, особенно в цитрусовых, ягодах, зеленом чае и гречке. Рутин обладает антиоксидантными свойствами и может играть роль в качестве геропротектора (рис. 4f). Исследования показывают, что рутин положительно воздействует на здоровье и обладает сильными антиоксидантными свойствами, что помогает защитить клетки от повреждения свободными радикалами. Рутин имеет противовоспалительное действие и помогает снизить уровень воспаления в организме, которое играет важную роль в развитии многих возрастных заболеваний. Поэтому снижение воспаления может быть полезным для поддержания здоровья.

Рутин способствует укреплению стенок капилляров и сосудов, улучшению их эластичности и кровообращения. По результатам исследования можно сделать вывод о том, что рутин оказывает защитное действие на нервную систему и снижает риск развития некоторых неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона [33].

Альфа-липоевая кислота является мощным антиоксидантом, который имеет потенциальные свойства геропротектора. Она способна защищать клетки от оксидативного стресса (рис. 4g) [34]. Альфа-липоевая кислота обладает способностью нейтрализовывать свободные радикалы, которые могут повреждать клеточные структуры и ДНК. Также она способна регенерировать и усиливать действие других антиоксидантов, таких как витамины С и Е. Проявляет противовоспалительные свойства и способствует улучшению метаболических процессов в организме, способствует снижению уровня глюкозы в крови, улучшению чувствительности к инсулину и поддержанию здоровья сердечно-сосудистой системы. Исследования показали, что альфа-липоевая кислота обладает геропротекторным действием, помогая снижать риск возникновения возрастных заболеваний. Например, диабета, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний и др. Альфа-липоевая кислота, благодаря антирадикальной активности, способствует активации других антиоксидантов (витаминов группы А и С, глутатиона и коэнзима Q_{10}) в организме.

Если старые клетки не удаляются из организма по каким-либо причинам, то иммунная система начинает процесс их уничтожения. Однако если функционирование иммунной системы нарушено, то отработавшие клетки могут подвергнуться злокачественным изменениям и превратиться в клетки рака.

Сенолитики – это группа препаратов или веществ, направленных на устранение или снижение накопления сенесцентных клеток в организме (рис. 5). Сенесцентные клетки – это старые и поврежденные клетки, которые потеряли способность к нормальному делению, но продолжают оставаться активными и вырабатывать вредные молекулы, называемые сенесцентными маркерами. Накопление сенесцентных клеток связано с различными возрастными заболеваниями и процессом старения [35]. Сенолитики работают путем инактивации сенесцентных клеток, что может способствовать улучшению здоровья и замедлению процесса старения. Они могут иметь потенциал в лечении различных возрастных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, артрит, болезнь Альцгеймера и рак. Наиболее известными сенолитиками, которые были исследованы и показали потенциал в устранении сенесцентных клеток, являются дазатиниб и кверцетин [36, 37].

Дазатиниб – противоопухолевый препарат, который изначально был разработан для лечения хронического миелоидного лейкоза (рис. 5a). Однако более поздние исследования показали, что дазатиниб также обладает свойствами сенолитика. Он может селективно уничтожать сенесцентные клетки, что приводит к улучшению функции тканей и снижению воспаления. Дазатиниб был изучен на моделях мышей и показал результаты в снижении возрастных заболеваний и улучшении здоровья [36].

Биоактивное растительное вещество кверцетин широко распространено во многих фруктах, овощах и зеленом чае. Он известен своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Кверцетин также проявляет потенциал в качестве сенолитика (рис. 5b). Исследования на мышах показали, что кверцетин может селективно уничтожать сенесцентные клетки, улучшать функцию тканей и снижать воспаление. Кроме того, кверцетин может снижать риски

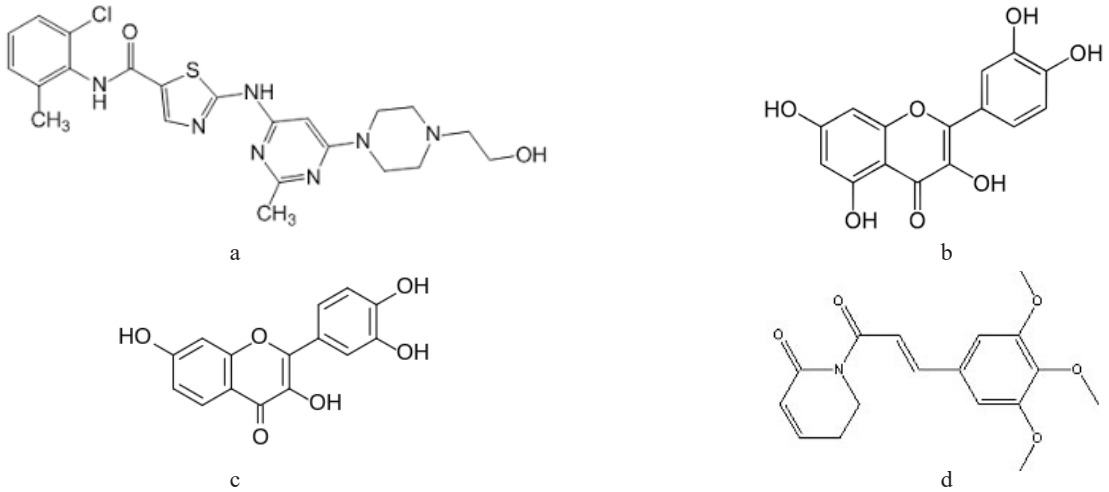

Рисунок 5. Структурные формулы БАВ геропротекторного действия группы сенолитиков: a – дазатиниб, b – кверцетин, c – физетин, d – пиперлонгумин

Figure 5. Biologically active anti-aging senolytic substances: a – dasatinib, b – quercetin, c – fisetin, d – piperlonguminine

сердечно-сосудистых заболеваний, т. к. он способен улучшать функцию сосудов, снижать уровень воспаления и окислительного стресса [38].

Хотя дазатиниб и кверцетин показали потенциал в качестве сенолитиков, дальнейшие исследования и клинические испытания необходимы для полного понимания их эффективности, безопасности и оптимальной дозировки в контексте устранения сенесцентных клеток и лечения возрастных заболеваний.

Препарат «БиоДигидрокверцетин», разработанный на основе березового гриба чага, относится к группе флавоноидов природного происхождения. Обладает противовоспалительными, антиоксидантными и гипогликемическими свойствами, иммуномодулирующим эффектом, противораковым и геропротекторным действиями, положительно влияет на сердечно-сосудистую систему, а именно способствует разжижению крови, улучшению работы миокарда и нормализации артериального давления, препятствует тромбообразованию [28, 36].

Другими примерами препаратов геропротекторного действия группы сенолитиков являются физетин (рис. 5c), пиперлонгумин (рис. 5d) и ашитаба [37].

Учитывая критерии, которым должны соответствовать геропротекторы, перспективным источником данных БАВ являются растения [9]. В работе Ю. А. Прасковой и ее коллег представлены данные о том, что *Vitis amurensis* Rupr., богатый полифенолами (кверцетином, кемпферолом и ресвератролом), может являться перспективным сырьем-геропротектором [8].

Адаптогены обладают геропротекторным действием, но эффект может варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей и состояния здоровья каждого человека [38]. Многие адаптогены обладают сильными антиоксидантными свойствами, что помогает защитить клетки организма от повреждений, вызванных свободными радикалами. Адаптогены, такие как родиола розовая (*Rhodiola rosea*) и лимонник китайский (*Schisandra chinensis*), могут помочь снизить уровень окислительного стресса и поддержать здоровье клеток, а также обладают иммуномодулирующим действием.

Терапевтическое действие козлятника лекарственного (*Galega officinalis*) известно во всем мире из-за содержания в нем соединения изоамилен-гуанидина (группа бигуаниды). По проведенным исследованиям *in vivo* установлено, что бигуаниды обладают не только гипогликемическим действием, но и геропротекторным, благодаря CR-транскрипционному ответу на объекты мишеней [39].

Адаптогены помогают организму адаптироваться к физическим и психологическим стрессовым факторам. Стресс может негативно влиять на организм человека и способствовать развитию различных возрастных заболеваний. Адаптогены, такие как элеутерококк колючий (*Eleutherococcus senticosus*) и ашвагандха (ашваганда, *Withania somnifera*), могут помочь снизить уровень стресса, улучшить настроение и повысить способность организма справляться с неблагоприятными условиями. В иностранных источниках отмечено положительное влияние *W. somnifera* на ряд заболеваний невралгического характера (нарушение сна, чрезмерная тревожность и невроз навязчивых состояний), а также на эндокринное заболевание – диабет второго типа. Помимо перечисленных заболеваний, отмечается положительный эффект для профилактики когнитивных расстройств и злокачественных новообразований [40, 41].

Некоторые адаптогены, например, женьшень обыкновенный (*Panax ginseng*) и элеутерококк колючий (*E. senticosus*), могут помочь восстановить гормональный баланс в организме. Исследование химического состава разных частей растительного *E. senticosus* доказало, что распространение БАВ, способных регулировать иммунные реакции, по растению является неоднородным. В растительном экстракте на основе корневой части *E. senticosus* обнаружено большое количество сирингина, 3,4-диоксикоричной кислоты, кумаринового гликозида и агликона (изофраксидин) по сравнению с экстрактом на основе коры. Экстракт на основе коры содержал большое количество биоактивных веществ – сезамина и олеановой кислоты. По результатам анализа был сделан вывод о возможности трансдукции биологически активных веществ *E. senticosus* на противовоспалительный фенотип иммунной системы и сигнальные пути, участвующие в клеточном обмене веществ и регуляции актиновых филаментов [41]. С возрастом уровень некоторых гормонов может снижаться, что может приводить к различным проблемам со здоровьем. Адаптогены могут помочь стабилизировать уровень гормонов и поддержать нормальную функцию эндокринной системы, а также положительно влиять на иммунную систему.

Еще одной группой геропротекторов являются регуляторы сигнальных путей, которые влияют на различные биологические процессы, связанные со старением и возникновением возрастных заболеваний. Эти регуляторы могут модулировать активность генов, сигнальные каскады и метаболические пути, что может способствовать поддержанию здоровья и замедлению процессов старения.

Одним из примеров регуляторов сигнальных путей, которые могут действовать как геропротекторы, являются сиртуины – группа белков, регулирующие множество биологических процессов, связанных со старением и влияющих на генетическую экспрессию, энергетический обмен, воспаление и окислительный стресс. Активация сиртуинов, например, с помощью ресвератрола, может способствовать замедлению процессов старения и повышению продолжительности жизни [42, 43].

Регуляторы сигнальных путей влияют на различные аспекты старения и здоровья. Их активация или ингибирование может быть достигнута различными способами, включая неинвазивные интервенции, диету

Таблица 1. Биоактивные вещества для включения в состав биологически активных добавок геропротекторной направленности

Table 1. Bioactive substances to be used in dietary supplements with anti-aging properties

Заявка на изобретение	Суть	Ссылка
№ 2003135482/15	Применение гидрированных пиридо(4,3-b) индолов в качестве геропротектора	[47]
№ 2021123188	Применение композиции в качестве геропротекторного средства. Композиция содержит компоненты пирувата лития, цитрата лития, сукцината лития, оксалоацетата лития, малата лития и фумарата лития	[48]
№ 2006122062/15	Выделение биологически активного вещества из эпифиза животных и получение лечебного средства для парентерального введения, которое может быть использовано в медицине как средство, проявляющее геропротекторную активность	[49]
№ 2020115347	Применение альфа-кетоглутарата лития в качестве геропротекторного средства, обладающего способностью продлевать жизнь	[50]
№ 2015146305	Применение галактоолигосахаридной композиции для предотвращения или лечения когнитивной дисфункции и эмоциональных расстройств при психоневрологических заболеваниях или старении	[51]
№ 96107214/14	Применение олигосахарида, содержащего 2–5 озидных остатка, в котором имеется галактозный остаток на невосстанавливающемся конце, или его производного, содержащего гидрофобный остаток, для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики или борьбы со старением соединительной ткани	[52]
№ 2021122392	Пептид для профилактики повреждений кожи, вызванных атмосферными загрязнениями, и для омолаживающей терапии	[53]
№ 2010106079/15	При применении композиций экстрактов достигается синергетический эффект в лечении и предотвращении признаков старения кожи	[54]

и физическую активность. Регуляторы метаболизма могут модулировать обмен веществ, использование энергии, уровень глюкозы и липидов, а также другие метаболические пути, что может способствовать поддержанию здоровья и замедлению процессов старения. Регулятором метаболизма геропротекторного действия является транс-коричная кислота (транс-пальмитолеиновая кислота). Транс-коричная кислота представляет собой мононенасыщенный жир, который естественным образом присутствует в молочных продуктах и мясе некоторых животных [33, 43]. Некоторые исследования связывают потребление транс-коричной кислоты с улучшением метаболического профиля и снижением риска развития метаболического синдрома. Транс-коричная кислота способствует повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня воспаления и улучшению профиля липидов в крови, оказывает противовоспалительное действие и способствует здоровью сердца.

Биоактивное соединение природного происхождения трипептид обладает выраженным иммуномодулирующим и геропротекторным действием. При изучении состава пептидного препарата эпиталамина, выделенного из эпифизов мозга крупного рогатого скота, методом высокочувствительной хроматомасс-спектрометрии, был выявлен тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly (AEDG), получивший название «Эпиталон» [44, 45]. Эпиталон обладает уникальной биологической активностью [46]. Введение тетрапептида животным приводило к статистически значимому увеличению длительности жизни на 30 % по сравнению с контролем [32]. Действие препарата на испытуемых продемонстрировало положительный результат как на животных, так и при введении препарата человеку. Препарат «Эпиталон» активирует гетерохроматин в клеточных ядрах у людей старческого возраста и способствует увеличению экспрессии репрессированных генов [32].

Рассмотренные группы геропротекторных БАВ можно использовать в качестве компонентов для создания функциональных продуктов питания или биологически активных добавок, обладающих геропротекторным действием, предотвращающих и предупреждающих процесс преждевременного старения организма.

Биоактивные вещества, синтезированные в лабораторных условиях, для включения в состав биологически активных добавок геропротекторной направленности перечислены в таблице 1 (результаты патентного поиска в базе денных ФИПС).

В результате изучения существующих биоактивных веществ геропротекторной направленности рассмотрели перспективные компоненты-геропротекторы, на основе которых можно разрабатывать биологически

активные добавки и функциональные продукты питания. Несбалансированное питание, отсутствие физической активности, вредные привычки и слабый иммунитет являются факторами, которые способствуют развитию и прогрессированию заболеваний и преждевременного старения [32].

Выводы

На основании проведенного обзора научных публикаций установили, что существует несколько причин невнимательного отношения населения к своему здоровью: допущение несбалансированного и нездорового питания, ведение малоподвижного образа жизни и наличие вредных привычек. Это ведет к снижению иммунитета, появлению различных заболеваний, развитию патологий и преждевременному старению организма. Основными заболеваниями, на профилактику которых в большей степени нацелены отечественные геропротекторы, являются сердечно-сосудистые патологии. Потребители готовы употреблять БАВ-геропротекторы для профилактики заболеваний, поднятия иммунной защиты организма и продления жизни.

Перспективными биоактивными веществами-геропротекторами являются антиоксиданты, сенолитики, адаптогены, регуляторы сигнальных путей, бигуаниды и сиртуины. Природными источниками БАВ, использующимися для профилактики преждевременного старения, являются растения *Galega officinalis*, *Eleutherococcus senticosus*, *Withania somnifera* и т. д.

Отечественный рынок биологически активных добавок геропротекторного действия является развитым и предлагает широкий спектр препаратов и биоактивных веществ для увеличения продолжительности жизни. Стоит обратить внимание на создание новых геропротекторов, используя метаболиты растительных объектов, выращиваемых *in vitro*. Каллусная система является перспективным и современным методом микроклонального размножения растительных объектов в искусственно созданных условиях. Это позволяет круглогодично выращивать и использовать искусственно выведенные на питательных средах растения в качестве источников биологически активных веществ [55].

Критерии авторства

Все авторы внесли равный вклад в исследование и несут равную ответственность за информацию, опубликованную в данной статье.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution

All authors have contributed equally to the study and are equally responsible for the information published in this article.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

References/Список литературы

1. UN forecast: Global population will reach eight billion this autumn [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: https://news.un.org/ru/story/2022/07/1427472

2. Sukhikh S, Babich O, Prosekov A, Patyukov N, Ivanova S. Future of chondroprotectors in the treatment of degenerative processes of connective tissue. Pharmaceuticals. 2020;13(9):220. https://doi.org/10.3390/ph13090220

3. Pavlova TV, Proshchayev KI, Satarinova EE, Pilkevich NB, Pavlova LA. The evaluation of changes in muscle strength in elderly patients with premature aging. Medical Herald of the South of Russia. 2019;10(1):59–64. (In Russ.). https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-1-59-64; https://elibrary.ru/IVZAJI

4. Ilnitski AN, Masnaya MV, Viktoriya DI, Galkina IYu, Sanches EA. Different morphotypes of skin aging in women and premature aging: Prevention and follow-up somatocognitive programs. Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2021;(2):61–72. (In Russ.). https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-61-72; https://elibrary.ru/KDGCKB

5. Malyutina ES, Fesenko EV, Sanches EA, Ismanova VD, Kuzminov OM. Influence of clinical and biological variants of premature aging on cognitive functionality. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):164–172. https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-7

6. Pristrom MS, Shtonda MV, Semenenkov II. A look at the problem of premature aging: Approaches to prevention. General Medicine: Journal of Scientific and Practical Therapy. 2021;(1):5–24. (In Russ.). [Пристром М. С., Штонда М. В., Семененков И. И. Взгляд на проблему преждевременного старения: подходы к профилактике // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2021. № 1. С. 5–24.]. https://elibrary.ru/MSIOAR

7. Federal project: Improving people's health [Internet]. [cited 2024 Mar 12]. Available from: https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/zozh

8. Praskova JuA, Kiseleva TF, Reznichenko IYu, Frolova NA, Shkrabtak NV, Lawrence Yu. Biologically active substances of *Vitis amurensis* Rupr.: Preventing premature aging. Food Processing: Techniques and Technology. 2021;51(1):159–169. (In Russ.). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2021-1-159-169; https://elibrary.ru/WOOIQP

9. Vesnina AD, Prosekov AYu, Dmitrieva AI, Asyakina LK, Velichkovich NS. Relevance of the use of plant extracts in the creation of functional products that have a geroprotective effect. International Journal of Pharmaceutical Research. 2020; 12(3):1865–1879. https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.03.261

10. Vesnina AD, Dolganyuk VF, Dmitrieva AI, Loseva AI, Milentyeva IS. Evaluation of the geroprotective effect of squalene on the *Caenorhabditis elegans* model. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2022;14(6):51–69. (In Russ.). https://doi.org/10.12731/2658-6649-2022-14-6-51-69; https://elibrary.ru/GLOGHP

11. Olovnikov AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. Journal of Theoretical Biology. 1973;41(1):181–190. https://doi.org/10.1016/0022-5193(73)90198-7

12. Koltover VK. Antioxidant biomedicine: from free radical chemistry to systems biology mechanisms. Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya. 2010;(1):37–43. (In Russ.). [Кольтовер В. К. Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно-биологическим механизмам // Известия академии наук. Серия химическая. 2010;(1): 37–43.]. https://elibrary.ru/TKWFSF

13. Milentyeva IS, Vesnina AD, Fedorova AM, Ostapova EV, Larichev TA. Chlorogenic acid and biohanin A from *Trifolium pratense* L. callus culture extract: Functional activity *in vivo*. Food Processing: Techniques and Technology. 2023; 53(4):754–765. (In Russ.). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2023-4-2475

14. Faskhutdinova ER, Sukhikh AS, Le VM, Minina VI, Khelef MEA, Loseva AI. Effects of bioactive substances isolated from Siberian medicinal plants on the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. Foods and Raw Materials. 2022;10(2):340–352. https://doi.org/10.21603/2308-4057-2022-2-544

15. Spivak IM, Slizhov PA, Pleskach NM, Nyrov VA, Panferov EV, Michelson VM. Overcoming accelerated and natural aging with geroprotectors. Health as the Basis of Human Potential: Problems and Solutions. 2018;13(1):133–143. (In Russ.). [Преодоление ускоренного и естественного старения с помощью геропротекторов / И. М. Спивак [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2018. Т. 13. № 1. С. 133–143.]. https://elibrary.ru/YTUESL

16. Fedorova AM, Dyshlyuk LS, Milentyeva IS, Loseva AI, Neverova OA, Khelef MEA. Geroprotective activity of trans-cinnamic acid isolated from the Baikal skullcap (*Scutellaria baicalensis*). Food Processing: Techniques and Technology. 2022;52(3):582–591. (In Russ.). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2022-3-2388

17. Moskalev A, Chernyagina E, Tsvetkov V, Fedintsev A, Shaposhnikov M, Krut`ko V, *et al.* Developing criteria for evaluation of geroprotectors as a key stage toward translation to the clinic. Aging Cell. 2016;15(3):407–415. https://doi.org/10.1111/acel.12463

18. Moskalev A, Chernyagina E, Kudryavtseva A, Shaposhnikov M. Geroprotectors: A unified concept and screening approaches. Aging and Disease. 2017;8(3):354–363. https://doi.org/10.14336/AD.2016.1022

19. Khavinson VK, Morozov VG. Geroprotective effect of thymalin and epithalamin. Advances in Gerontology. 2002; (10):74–84. https://elibrary.ru/MPKSIV

20. Moskalev AA, Krementsova AV, Malysheva OA. Melatonin influence on *Drosophila melanogaster* life span at different light regimes. Ecological Genetics. 2008;6(3):24–32. (In Russ.). [Москалев А. А., Кременцова А. В., Малышева О. А. Влияние мелатонина на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* при различных режимах освещения // Экологическая генетика. 2008. Т. 6. № 3. С. 24–32.]. https://elibrary.ru/JURGRZ

21. Zaharova IN, Obynochnaya EG, Skorobogatova EV, Malachina OA. Influence of cudesan – anti-oxidant based on ubiquinon – upon lipid peroxidation activity and oxidative protection in cases of pediatric pyelonephritis. Pediatriya. 2005; 84(4):75–78. (In Russ.). [Влияние антиоксиданта на основе убихинона на активность перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту при пиелонефрите у детей / И. Н. Захарова [и др.] // Педиатрия. 2005. Т. 84. № 4. С. 75–78.]. https://elibrary.ru/HSTEUV

22. Danyo EK, Ivantsova MN. Fruit phytochemicals: Antioxidant activity and health-promoting properties. Foods and Raw Materials. 2025;13(1):58–72. https://doi.org/10.21603/2308-4057-2025-1-623

23. Kravtsova LA, Shkolnikova MA. Use of coenzyme Q_{10} in cardiological care: biological and clinical aspects. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2008;53(1):51–57. (In Russ.). [Кравцова Л. А., Школьникова М. А. Биологические и клинические аспекты применения коэнзима Q_{10} в кардиологической практике // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Т. 53. № 1. С. 51–57.]. https://elibrary.ru/JUETQB

24. Joshi SS, Sawant SV, Shedge A, Joshi SS, Sawant SV, Shedge A. Comparative bioavailability of two novel coenzyme Q10 preparations in humans. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2003;41:42–48. https://doi.org/10.5414/CPP41042

25. Orlova SV, Nikitina EA, Prokopenko EV, Balashova NV, Vodolazkaya AN. An ode to curcumin: One hundred mechanisms of curcumin's effectiveness against human pathological conditions. Medical Alphabet. 2022;(16):127–134. (In Russ.). [Ода куркумину: сто механизмов эффективности куркумина против патологических состояний человека / С. В. Орлова [и др.] // Медицинский алфавит. 2022. № 16. С. 127–134.]. https://elibrary.ru/IVPWTV

26. Srinivasan A, Selvarajan S, Kamalanathan S, Kadhiravan T, Lakshmi NCP, Adithan S. Effect of *Curcuma longa* on vascular function in native Tamilians with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, parallel arm, placebo-controlled trial. Phytotherapy Research. 2019;33(7):1898–1911. https://doi.org/10.1002/ptr.6381

27. Dadali YuV, Dadali VA, Makarov VG. Rapid catalytic method for preparing recovered form of coenzyme Q10 to be used in pharmaceutical and food compositions. Russia patent RU 2535928C1. 2014. [Экспрессный способ получения восстановленной формы коэнзима Q10 на основе катализаторов для использования в фармацевтических и пищевых композициях: пат. 2535928C1 Рос. Федерация. № 2013125386/04 / Дадали Ю. В., Дадали В. А., Макаров В. Г.; заявл. 31.05.2013; опубл. 20.12.2014. 9 с. Бюл. № 35.].

28. Hallajzadeh J, Milajerdi A, Kolahdooz F, Amirani E, Mirzaei H, Asemi Z. The effects of curcumin supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Phytotherapy Research. 2019;33(11):2989–2995. https://doi.org/10.1002/ptr.6477

29. Azhdari M, Karandish M, Mansoori A. Metabolic benefits of curcumin supplementation in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Phytotherapy Research. 2019;33(5):1289–1301. https://doi.org/10.1002/ptr.6323

30. Osali A. Aerobic exercise and nano-curcumin supplementation improve inflammation in elderly females with metabolic syndrome. Diabetology and Metabolic Syndrome. 2020;12:26. https://doi.org/10.1186/s13098-020-00532-4

31. Soloveva NL, Sokurenkova MS, Zypyanov OA. Bioavailabilit y of curcumin and methods of its enhancing. Drug Development and Registration. 2018;(3):46–53. (In Russ.). [Соловьёва Н. Л., Сокуренко М. С., Зырянов О. А. Биодоступность куркумина и методы ее повышения (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 3. С. 46–53.]. https://elibrary.ru/XYDXNB

32. Khavinson VKh, Kuznik BI, Ryzhak GA. Peptide geroprotectors as epigenetic regulators of physiology. St. Petersburg: Herzen State Pedagogical University of Russia; 2014. 271 p. (In Russ.). [Хавинсон В. Х., Кузник Б. И., Рыжак Г. А. Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: РГПУ им. А. И. Герцена, 2014. 271 с.]. https://elibrary.ru/YSSNLD

33. Bidzhieva AEh, Chiriapkin AS. Review of the biological activity of rutin: Antidiabetic, antioxidant, anti-inflammatory and antitumor. Bulletin of Science and Practice. 2023;9(8):48–57. (In Russ.). https://doi.org/10.33619/2414-2948/93/05; https://elibrary.ru/WKGTCO

34. Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Kurnikova IA, Gadzinva IV. A modern view on alpha-lipoic acid in practice. Effective Pharmacotherapy. 2012;(39):54–59. (In Russ.). [Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты / С. Ю. Калинченко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 39. С. 54–59.]. https://elibrary.ru/SKFWVX

35. Tebeneva PA, Bankov VI, Maklakova IYu. Senolytics and senostatics as potential geroprotectors. Original Studies. 2023;13(4):41–48. (In Russ.). [Тебенева П. А., Баньков В. И., Маклакова И. Ю. Сенолитики и сеностатики, как потенциальные геропротекторы // Оригинальные исследования. 2023. Т. 13. № 4. С. 41–48.]. https://elibrary.ru/LBLXCH

36. Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. Dasatinib: Ten years of clinical practice worldwide. Oncohematology. 2016;11(1):24–33. https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-1-24-33; https://elibrary.ru/WALWBN

37. Ilyushchenko AK, Matchekhina LV, Tkacheva ON, Balashova AV, Melnitskaia AA, Churov AV, *et al.* Senolytic drugs: Implications for clinical practice. Problems of Geroscience. 2023;(1):7–14. (In Russ.). https://doi.org/10.37586/2949-4745-1-2023-7-14; https://elibrary.ru/EMMLUP

38. Davinelli S, de Stefani D, de Vivo I, Scapagnini G. Polyphenols as caloric restriction mimetics regulating mitochondrial biogenesis and mitophagy. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2020;31(7):536–550. https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.011

39. Kim DH, Bang EJ, Jung HJ, Noh SG, Yu BP, Choi YJ, *et al.* Anti-aging effects of calorie restriction (CR) and CR mimetics based on the senoinflammation concept. Nutrients. 2020;12(2):422. https://doi.org/10.3390/nu12020422

40. Mandlik Ingawale DS, Namdeo AG. Pharmacological evaluation of Ashwagandha highlighting its healthcare claims, safety, and toxicity aspects. Journal of Dietary Supplements. 2020;18(2):183–226. https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1741484

41. Tandon N, Yadav SS. Safety and clinical effectiveness of *Withania somnifera* (Linn.) Dunal root in human ailments. Journal of Ethnopharmacology. 2020;255:112768. https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112768

42. Pukhalskaia AE, Diatlova AS, Linkova NS, Kvetnoy IM. Sirtuins: The role in oxidative stress regulation and pathogenesis of neurodegenerative diseases. Progress in Physiological Science. 2021;52(1):90–104. (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S0301179821010082

43. Savitskiy DV, Linkova NS, Kozhevnikova EO, Kozlov KL, Paltseva EM, Kvetnaia TV. Sirtuins and chemokines as markers of replicative and induced senescence of human endotheliocytes. Acta Biomedica Scientifica. 2022;7(5–2):12–20. (In Russ.). https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-2.2

44. Khavinson VK, Kopylov AT, Vaskovsky BV, Ryzhak GA, Lin'kova NS. Identification of peptide AEDG in the polypeptide complex of the pineal gland. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;164(7):52–55. (In Russ.). [Идентификация пептида AEDG в полипептидном комплексе эпифиза / В. Х. Хавинсон [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164. № 7. С. 52–55.]. https://elibrary.ru/ZCPSNB

45. Khavinson VKh. Tetrapeptide showing geroprotective activity, pharmacological agent based on thereof and method of its use. Russia patent RU 2157233C1. 2000. [Тетрапептид, обладающий геропротекторной активностью, фармакологическое средство на его основе и способ его применения: пат. 2157233C1 Рос. Федерация. № 99108841/14 / Хавинсон В. Х.; заявл. 11.05.1999; опубл. 10.10.2000. 26 с.].

46. Khavinson VKh, Popovich IG. Pineal peptides and their role in ageing. Pathogenesis. 2017;15(3):12–19. (In Russ.). https://doi.org/10.25557/GM.2017.3.8493; https://elibrary.ru/ZWOHQZ

47. Bachurin SO, Grigor′ev VV. Geroprotector based on hydrogenated pyrido(4,3-b) indoles (variants), pharmacological agents, and application methods. Russia patent RU 2003135482A. 2005. [Геропротектор на основе гидрированных пиридо(4,3-b) индолов (варианты), фармакологическое средство на его основе и способ его применения: пат. 2003135482A Рос. Федерация. № 2003135482/15 / Бачурин С. О., Григорьев В. В.; заявл. 08.12.2003; опубл. 20.05.2005. 2 с. Бюл. № 14.].

48. Plotnikov EV. Composition with a geroprotector effect. Russia patent RU 2770515C1. 2022. [Композиция, обладающая геропротекторным действием: пат. 2770515C1 Рос. Федерация. № 2021123188 / Плотников Е. В.; заявл. 03.08.2021; опубл. 18.04.2022. 6 с. Бюл. № 11.].

49. Khavinson VK, Malinin VV, Ryzhak GA. Geroprotector activity exhibiting agent and a method for preparation thereof. Russia patent RU 2302870C1. 2007. [Средство, обладающее геропротекторной активностью, и способ его получения: пат. 2302870C1 Рос. Федерация. № 2006122062/15 / Хавинсон В. Х., Малинин В. В., Рыжак Г. А.; заявл. 22.06.2006; опубл. 20.07.2007. 15 с. Бюл. № 20.].

50. Plotnikov EV. Geroprotector agent. Russia patent RU 2730133C1. 2020. [Геропротекторное средство: пат. 2730133C1 Рос. Федерация. № 2020115347 / Плотников Е. В.; заявл. 04.05.2020; опубл. 18.08.2020. 5 с. Бюл. № 23.].

51. Galactooligosaccharide composition and its application in prevention or treatment of cognitive dysfunction and emotional disorders in neuropsychiatric diseases or aging. Russia patent RU 2015146305A. 2017. [Галактоолигосахаридная композиция и ее применение для предотвращения или лечения когнитивной дисфункции и эмоциональных расстройств при психоневрологических заболеваниях или старении: пат. 2015146305A Рос. Федерация. № 2015146305; заявл. 28.03.2013; опубл. 04.05.2017. 2 с. Бюл. № 13.].

52. Ladislas R, Rober A, Mokzar E. Oligosaccharides in preventing or combating tissue aging. Russia patent RU 96107214A. 1998. [Применение олигосахаридов для предупреждения или для борьбы со старением тканей: пат. 96107214A Рос. Федерация. № 96107214/14 / Робер Л., Робер А., Мокзар Э.; заявл. 17.03.1996; опубл. 10.06.1998.].

53. Chung YJ, Kim EM, Lee EJ. Peptide for the prevention of skin damage caused by atmospheric pollution and for anti-aging therapy, as well as its use. Russia patent RU 2773534C1. 2022. [Пептид для профилактики повреждений кожи, вызванных атмосферными загрязнениями, и для омолаживающей терапии, а также его использование: пат. 2773534C1 Рос. Федерация. № 2021122392 / Чон Ё. Ч., Ким Ы. М., Ли Ы. Ч.; заявл. 23.04.2019; опубл. 06.06.2022. 37 с. Бюл. № 16.].

54. Kizoulis MG, Sautkholl M, Taker-Samaras SD. Compositions and methods for treatment of symptoms of aging. Russia patent RU 2532373C2. 2014. [Композиции и способы для лечения симптомов старения кожи: пат. 2532373C2 Рос. Федерация. № 2010106079/15 / Кизоулис М. Г., Саутхолл М., Такер-Самарас С. Д.; заявл. 19.02.2010; опубл. 10.11.2014. 16 с. Бюл. № 24.].

55. Fedorova AM, Loseva AI, Dyshlyuk LS, Minina VI. Optimization of extraction of active substances of callus and root cultures of *Panax ginseng*. Polzunovskiy Vestnik. 2021;(4):60–69. (In Russ.). https://doi.org/10.25712/ASTU.2072-8921.2021.04.009; https://elibrary.ru/PKDXDU