

V.Kh. Khavinson, O.N. Mikhailova, I.G. Popovich

INCREASE IN HUMAN VITAL RESOURCE UNDER NEW DEMOGRAPHIC REALITY

Vladimir Khavinson – Director, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Head of the Group of peptide regulation of ageing, Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, Vice-President of the Gerontological Society of Russian Academy of Sciences, Honored Science Worker, associate member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, St. Petersburg; **e-mail: khavinson@gerontology.ru.**

Olga Mikhailova – Deputy Director, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Head of International Research Cooperation Department, Academic Secretary of the Gerontological Society of Russian Academy of Sciences, board member of the International Institute of Ageing, UN-Malta; PhD. in Gerontology, St. Petersburg; **e-mail: ibg@gerontology.ru.**

Irina Popovich – Leading Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, member of the Russian Association of Oncology, Head of the Laboratory of Peptide Pharmacology, Department of Biogerontology of St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Doctor of Biology, St. Petersburg; **e-mail: irina_popovich@inbox.ru.**

Demographic ageing is one of the key factors affecting social and economic changes in the society and the labor market transformation. Taking into account the global nature of the population aging, we present solid evidence of the need and opportunity for the life quality improvement, vital resource and productive age increase. This became possible thanks to the results of numerous scientific studies, partially cited in this paper. Geroprotective agents and their absolute safety for humans is the primary focus of the article.

Keywords: demography of ageing; vital resource; geroprotectors; peptide bioregulators.

В.Х. Хавинсон, О.Н. Михайлова, И.Г. Попович

УВЕЛИЧЕНИЕ РЕСУРСА ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ НОВОЙ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ РЕАЛЬНОСТИ

Владимир Хацкелевич Хавинсон – директор АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», руководитель группы пептидной регуляции старения Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, вице-президент Геронтологического общества РАН, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail: khavinson@gerontology.ru.**

Ольга Николаевна Михайлова – заместитель директора АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», начальник отдела международного научного сотрудничества, учёный секретарь Геронтологического общества РАН, член совета директоров Международного института старения, ООН-Мальта, г. Санкт-Петербург; **e-mail: ibg@gerontology.ru.**

Ирина Григорьевна Попович – ведущий научный сотрудник лаборатории канцерогенеза и старения НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, член Ассоциации онкологов России, заведующая лабораторией фармакологии пептидов отдела биogerонтологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», доктор биологических наук, г. Санкт-Петербург; **e-mail: irina_popovich@inbox.ru.**

Демографическое старение населения является одним из важнейших факторов, влияющих на социальные и экономические изменения в обществе и на трансформации рынка труда. С учетом глобального характера старения населения в статье представлены убедительные доказательства необходимости и возможности повышения качества жизни, увеличения ресурса жизнедеятельности людей и их трудоспособного перио-

да. Это стало возможным благодаря результатам многочисленных научных исследований, которые приводятся авторами в данной статье. Основное внимание в работе уделяется геропротекторным средствам и их полной безопасности для человека.

Ключевые слова: демография старения; ресурс жизнедеятельности; геропротекторы; пептидные биорегуляторы.

Современная демографическая ситуация в мире характеризуется увеличением средней продолжительности жизни человека, низким уровнем рождаемости, увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста, в связи с чем нашу эпоху называют «веком старения» [35; 36]. В отчёте ООН (2017 г.) приводятся данные об увеличении продолжительности жизни населения в течение последних десятилетий. В глобальном масштабе ожидаемая продолжительность жизни при рождении увеличилась на 3,6 года за период 2000–2015 гг., т.е., с 67,2 до 70,8 лет. Ожидаемая продолжительность жизни составляет в Азии 71,8 лет, в Латинской Америке и странах Карибского бассейна – 74,6 лет, в Европе – 77,2 г., в Океании 77,9 и в Северной Америке – 79,2 г. [35; 36].

Важно отметить, что доля населения в возрасте 60 лет и старше во всём мире растёт более быстрыми темпами по сравнению со всеми другими возрастными группами, что свидетельствует о глобальном старении населения. Так, в 2017 г. доля лиц в возрасте 60 лет и старше насчитывала 962 млн чел., составляя 13% от общего числа населения мира. Пропорция населения в возрасте 60 лет и старше увеличивается в мире на 3% ежегодно. При этом Европа является самым демографически старым континентом, популяция которой в возрасте 60 лет и старше насчитывает 25% [18]. Таким образом, к 2050 г. практически везде, за исключением Африки, лица в возрасте 60 лет и старше составят четверть населения. По прогнозам ООН к 2030 г. население нашей планеты в возрасте 60 лет и старше будет 1,4 млрд чел., к 2050 г. – 2,1 млрд, а к 2100 г. – 3,1 млрд чел. [35; 36]. По данным многочисленных зарубежных исследований в развитых странах мира наблюдается устойчивая тенденция к динамичному увеличению доли лиц старше 80 лет в общей структуре населения. Именно в этой группе населения существенно увеличи-

вается число лиц, нуждающихся в уходе. Прогнозируется её увеличение с 70 млн чел. в 2000 г. до 401 млн человек в 2050 г. Наиболее быстрое демографическое старение наблюдается в Японии и ряде Европейских стран, а именно, Германии, Италии, Швеции, Греции с населением в возрасте 65+ от 18 до 21%.

Вместе с тем обостряется и глобальный демографический дисбаланс. Низкая рождаемость и увеличение ожидаемой продолжительности жизни во многих странах, как правило, приводят к проблемам на рынке труда, в частности, к нехватке трудовых ресурсов. Эти процессы приводят к существенному увеличению коэффициента демографической нагрузки на современное общество, что осложняет экономическую ситуацию в стране и вызывает значительные структурные изменения в сфере занятости, здравоохранении и социальной помощи [17]. Очевидно, что старение населения является одним из важнейших факторов, влияющих на социальную политику и экономику в стране, а также способствует трансформациям на рынке труда. В связи с этим основные реформы, по мнению многих авторов, «должны быть направлены на использование потенциала всех поколений и, особенно, растущей популяции старшего поколения» [7; 16; 17].

Демографический показатель ожидаемой продолжительности жизни (далее – ОПЖ) косвенно свидетельствует о качестве жизни в данной стране. Показатели общей (для мужчин и женщин) ОПЖ при рождении (далее – ООПЖР) в странах СНГ существенно ниже, чем в социально и экономически более развитых странах, например, в странах Западной Европы [32]. Кроме того, многие авторы в настоящее время используют такое понятие, как «демографическая безопасность» в рамках государственной или национальной безопасности [4; 5]. Демографическая безопасность может служить важным

элементом национальной безопасности и, соответственно, влиять на уровень военного, экономического, социального, культурного, личного потенциала или быть «платформой для всех без исключения других аспектов национальной безопасности» [1; 5]. Вместе с тем сохраняется и демографический дивиденд, характерный для общества на поздних стадиях демографического перехода, когда низкая рождаемость сопровождается значительным приростом продолжительности жизни. Это даёт возможность рассчитывать на более продолжительный период трудовой занятости, таким образом, обеспечивая устойчивое социальное и экономическое развитие общества [5; 25; 29].

Для современной ситуации в области старения населения в Российской Федерации характерно увеличение численности жителей в возрасте старше трудоспособного, а также увеличение удельного веса пожилых людей в населении страны в 2010–2015 гг. с 21,8% до 24,6%; сохранение гендерной диспропорции в населении старше трудоспособного возраста. По данным Росстата на 1 января 2016 г. на 1000 мужчин старше трудоспособного возраста приходилось 2431 женщина, и эта диспропорция продолжает сохраняться; продолжительность жизни населения выросла с 68,7 лет в 2009 г. до 71,4 лет в 2015 г. (у женщин – с 74,7 лет в 2010 г. до 76,71 лет в 2015 г., у мужчин – с 62,8 лет в 2010 г. до 65,92 лет в 2015 г.). В связи со старением населения в России увеличивается показатель демографической нагрузки: в 2010 г. на 1000 человек трудоспособного возраста приходилось 347 человек старше трудоспособного возраста, в 2015 г. – 427 человек.

По прогнозу Росстата, в наступившем десятилетии перечисленные выше тенденции, характеризующие старение населения в Российской Федерации, сохранятся. По среднему варианту прогноза Росстата, рассчитанному до 2030 г., к началу 2021 г. доля лиц старше трудоспособного возраста в общей численности населения страны возрастет до 26,4%, к 2030 г. – до 27,5%, а их численность достигнет к 2021 г. 39,0 млн человек, к 2030 г. – 40,5 млн

человек [6; 7; 16; 17; 30]. Отметим, что, по данным Росстата, в 2019 г. население старше трудоспособного возраста составило 37,3 млн чел. Необходимо осознавать, что возможности увеличения физиологического ресурса жизнедеятельности человека и здорового долголетия могут быть реализованы только в том случае, если используются достижения новых технологий; разрабатываются и осуществляются программы поощрения здорового образа жизни; внедряются образовательные и оздоровительные стратегии для лиц всех возрастов; осуществляются реалистичные подходы к финансовому обеспечению на поздних этапах жизни человека; координируются программы и планы по вопросам старения.

Процесс старения необходимо рассматривать не только в рамках этических и социальных проблем, но и исследовать как специальный физиологический механизм организма, имеющий определённое эволюционное значение. Видовой предел продолжительности жизни человека примерно на 30–40% превышает среднюю длительность жизни. Это связано с воздействием на организм различных неблагоприятных факторов, которые приводят к изменению экспрессии и структуры генов, что сопровождается нарушением синтеза белка и снижением функций организма. Старение организма имеет много уровней дисфункции и может быть классифицировано как системный синдром [31]. Симптомы старости появляются уже в конце репродуктивного периода и становятся более интенсивными по мере дальнейшего старения. В конце XIX в. И.И. Мечников показал, что повышение клеточного иммунитета способствует увеличению продолжительности жизни. Он разработал фагоцитарную теорию иммунитета и считал, что в самом организме человека заложены возможности, позволяющие успешно бороться с патологической старостью. Таким образом, изменения, характерные для процесса старения, можно отсрочить или предотвратить. Открытия в фундаментальной и молекулярной биологии послужили основанием для проведения исследований в экспериментальной

геронтологии, результатом которых стало возможным увеличение продолжительности жизни (далее – ПЖ) животных. Такие средства, вещества и способы, увеличивающие ПЖ или препятствующие старению, называются геропротекторными.

В последнее десятилетие достижения в теоретической и прикладной геронтологии позволили осуществлять целенаправленную регуляцию возрастных изменений. Исходя из этого, одной из приоритетных задач современной геронтологии является профилактика ускоренного старения и возрастной патологии, направленная на увеличение средней ПЖ, сохранение активного долголетия и достижение видового предела жизни человека.

Применение достижений фундаментальной науки в медицине привело к пониманию того, что прогресс клинической медицины во многом зависит от медицины молекулярной, т.е. исследований, проводимых на уровне генов и биологически активных молекул. Молекулярная медицина также широко использует достижения генетики и клеточной биологии для конструирования новых лекарственных средств и технологий. Одним из актуальных направлений молекулярной медицины является изучение генетических механизмов старения. В настоящее время установлено, что существуют гены, которые регулируют механизмы индивидуального развития и возникновения многих заболеваний [13; 24].

При возрастном снижении процессов пролиферации и дифференцировки клеток существует возможность корректировать эти нарушения путем воздействия на экспрессию генов. Изучение генетических механизмов старения и развития возрастной патологии составляет основу регуляторной терапии – использования модуляторов транскрипции, сдерживающих и восстанавливающих наступающие с возрастом генетические изменения. Создание эффективных биорегуляторов, способствующих достижению видового предела продолжительности жизни и сохранению основных физиологических функций, является одной из наиболее актуальных проблем современной биogerонтологии.

Следует отметить, что питание является важнейшей составляющей поддержания гомеостаза организма и во многом определяет продолжительность и качество жизни. Вещества, поступающие в организм при приеме пищи, вовлекаются в метаболизм в желудочно-кишечном тракте, кровеносном русле и различных органах и тканях, осуществляя поддержание функциональной активности клеток. В связи с этим сбалансированное питание, соответствующее возрасту, физической и умственной активности человека, является эпигенетическим фактором сохранения здоровья и долголетия. Многие продукты питания имеют геропротекторные свойства, т.к. их потребление способно замедлять процессы старения и препятствовать развитию возрастных заболеваний.

Употребление фруктов, овощей и свежей зелени способно снижать заболеваемость и смертность у людей пожилого возраста, что связано с высоким содержанием в них полифенолов, каротиноидов, фолиевой кислоты и витамина С [15]. Кроме того, установлено, что так называемая «средиземноморская диета» признана образцом «здорового питания», и соблюдение этого режима питания связано с меньшей частотой хронических заболеваний у людей пожилого возраста [14]. У людей, потребляющих продукты, относящиеся к средиземноморской диете, наблюдалась повышенная активность фермента теломеразы, что отразилось на снижении риска развития гипертонии, инфаркта миокарда, деменции, сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности [11].

Особого внимания заслуживает ограниченная по калорийности диета (далее – ОКД). Одним из наиболее известных исследований является работа, выполненная L. Fontana и соавторами [19], в которой оценивалось влияние сокращения калорийности питания у людей, соблюдавших такую диету в среднем в течение 6 лет, по сравнению с контрольной группой здоровых людей, придерживавшихся обычной диеты. В результате было установлено, что у лиц, придерживавшихся калорийно ограниченной диеты, был снижен вес те-

ла, уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, инсулина, С-реактивного белка и т.д., по сравнению с контрольной группой. Эти данные позволили предположить, что ОКД значительно снижает риск развития метаболического синдрома и ишемической болезни сердца [19]. Одним из механизмов положительного эффекта ограничения калорий является увеличение чувствительности организма к инсулину, что препятствует развитию ряда ассоциированных с возрастом заболеваний. Следует отметить, что, несмотря на относительную пользу ограничения калорийности питания, этот способ не приемлем для подавляющего большинства людей, включая людей пожилого возраста. Это связано с отрицательным влиянием ОКД на иммунную систему, заживление ран и ряд других важных функций организма [12]. Поэтому есть альтернативные варианты ОКД – это периодическое голодание или диеты, которые имитируют голодание или диетические ограничения без снижения калорий.

Одной из популярных общепринятых теорией старения является свободнорадикальная теория старения, выдвинутая Д. Харманом [20], в соответствии с которой в организме с возрастом происходит накопление повреждений клеточных макромолекул (ДНК, белков, липидов), вызываемых свободными радикалами, главным образом, активными формами кислорода (далее – АФК). Накопление таких повреждений вызывает развитие сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и онкологических заболеваний, приводит к возрастной иммунодепрессии и ряду других патологических изменений в организме. Полагают, что АФК вызывают повреждения мембран, коллагена, ДНК, хроматина, структурных белков, а также участвуют в эпигенетической регуляции экспрессии ядерных и митохондриальных генов, приводя к метилированию ДНК, влияют на внутриклеточный уровень кальция и т.д. [21]. То обстоятельство, что продукты взаимодействия активных форм кислорода с макромолекулами постоянно обнаруживаются в органах и тканях орга-

низма, свидетельствует о том, что системы антиоксидантной защиты недостаточно эффективны и что клетки постоянно подвергаются окислительному стрессу. Усиление антиоксидантной защиты может играть существенную роль в механизме геропротекторного действия.

Среди природных антиоксидантов особое место занимает ресвератрол – полифенол. В экспериментальных исследованиях было показано, что ресвератрол увеличивает ПЖ жизни дрожжей, червей и мух, а также короткоживущих рыб [22; 34]. Исследования *in vitro* позволили выявить также и антимуtagenные свойства ресвератрола, что проявлялось в его способности подавлять рост неопластических повреждений, вызванных канцерогенными агентами в культуре клеток мышей [22]. Существует также множество экспериментальных исследований, свидетельствующих о регуляторных механизмах и иммуномодулирующей роли ресвератрола *in vivo* и *in vitro*. Эти данные позволяют рекомендовать ресвератрол для профилактики и терапии широкого спектра хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые, воспалительные, метаболические, неврологические и кожные заболевания, а также различные инфекционные заболевания. Было установлено, что наблюдается сходство в проявлении геропротекторного эффекта ОКД и ресвератрола [10]. Подтверждением этого являются многочисленные исследования, в которых отмечают способность ресвератрола препятствовать развитию диабета 2 типа и нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера), снижать скорость биосинтеза белков и экспрессии генов, приводить к подавлению окислительного стресса, а также препятствовать развитию сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [33]. Однако некоторые клинические результаты лечения ресвератролом показали, что его применение имеет ряд недостатков: плохая растворимость в воде и низкая биодоступность [26]. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы улучшить биодоступность ресвератрола, разработать аналоги этого препарата и выяснить механизмы

действия при различных физиологических состояниях.

Большое внимание в изучении процессов старения уделяется роли индольного гормона мелатонина, одного из наиболее сильных антиоксидантов в организме. Установлено, что по мере старения уровень этого гормона значительно снижается. Мелатонин поддерживает цикл сна-бодрствования, изменение двигательной активности и температуры тела, оказывает влияние на сезонные циклы активности, а также на репродукцию. Большинство экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии у мелатонина геропротекторных свойств, поскольку он существенно увеличивал не только ПЖ животных, но и тормозил старение репродуктивной системы [27]. Исследования последних лет позволили обнаружить мелатонин в митохондриальных мембранах, причем в более высоких концентрациях, чем в других клеточных компонентах. В свете «свободнорадикальной теории старения» можно предположить, что высокий уровень мелатонина в митохондриях защитит от возрастных изменений в организме, которые обусловлены накоплением свободных радикалов. Таким образом, если мелатонин в митохондриях будет постоянно поддерживаться на определенном уровне, то возможно, начало возрастных заболеваний можно отсрочить [28].

В исследованиях по изучению эффектов геропротекторов особое место занимают пептидные биорегуляторы [9; 23]. Анализ результатов экспериментальных исследований по изучению эффектов пептидов дает основание сделать принципиальный вывод о возможности целенаправленной индукции дифференцировки полипотентных клеток и использования биологического клеточного резерва различных органов и тканей организма, что составляет основу увеличения ПЖ до видового предела. Результаты многочисленных экспериментов позволили получить уникальные данные по изменению экспрессии различных генов под влиянием пептидов. Важным выводом явилось то, что каждый пептид специфически регулирует конкретные гены, что свидетельствует

о существовании механизма пептидной регуляции генетической активности [24]. Основываясь на результатах экспериментов *in vivo* [24], свидетельствующих о высокой геропротекторной активности как природных тканеспецифических, так и синтетических пептидных препаратов, было проведено клиническое изучение эффективности пептидных препаратов у людей пожилого и старческого возраста. Так, ежегодное курсовое применение препарата эпифиза эпиталамина в течение наблюдаемого периода (15 лет) привело к улучшению качества жизни этих пациентов [3] и статистически значимому снижению их смертности по сравнению с контрольной группой [2].

Известно, что инволюция тимуса и уменьшение продукции Т-лимфоцитов является главным фактором возрастного изменения иммунитета. Применение препарата тимуса тималина (в состав которого входят ультракороткие пептиды) способствовало увеличению числа Т-лимфоцитов у пациентов с иммунодефицитным состоянием [8].

Таким образом, в настоящее время открывается возможность для широкого использования пептидов в медицине с целью регуляции различных функций организма. Наиболее важным направлением является профилактическое применение пептидных биорегуляторов для повышения резистентности организма к воздействию дестабилизирующих факторов окружающей среды. Это позволяет снизить темп старения организма, уменьшить риск развития возрастной патологии и способствует увеличению периода активного долголетия и улучшению качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боков А.Н. Демографические угрозы как объект статистического исследования // Экономика, статистика и информатика. 2015. № 3. С. 157–163.
2. Григорьев С.Г., Корнеенков А.А., Попович И.Г. Выбор метода математико-статистического доказательства эффективности пептидного препарата эпифиза // Современные проблемы здравоохранения и мед. статистики. 2019. № 4. С. 115–126.

3. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова И.А. Пептидный геропротектор из эпифиза замедляет ускоренное старение пожилых людей: результаты 15-летнего наблюдения // Бюллетень экспериментальной биол. мед. 2011. Т. 151. № 3. С. 343–347.
4. Рыбаковский Л. Демографическая безопасность // Журнал личной, национальной и коллективной безопасности. 2003. № 3. С. 124–156.
5. Сидоренко А.В. Демографический переход и «демографическая безопасность» в постсоветских странах // Население и экономика. 2019. № 3. С. 1–22.
6. Сидоренко А.В., Михайлова О.Н. Международное сотрудничество в области старения: сферы и участники // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 2. С. 213–224.
7. Указ Президента РФ от 31.12.2015 г. № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» // Президент России: [сайт]. URL: <http://static.kremlin.ru/media/acts/files/0001201512310038.pdf> (дата обращения: 20.11.2020).
8. Хавинсон В.Х. [и др.]. Мета-анализ иммуномодулирующей активности лекарственного пептидного препарата тималина // Современные проблемы здравоохранения и мед. статистики. 2020. № 4. С. 108–124.
9. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Small peptide-associated modulation of aging and longevity. Modulating aging and longevity. Ed. S.I.S. Rattan, Kluwer Academic Publishers. 2003.
10. Barger J.L. [et al.]. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice // PLoS One. 2008. № 3. P. e2264.
11. Boccardi V. [et al.]. Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly // PLoS One. 2013. № 8. P. e62781.
12. Brandhorst S., Longo V.D. Fasting and Caloric Restriction in Cancer Prevention and Treatment // Recent Results Cancer Res. 2016. Vol. 207. P. 241–266.
13. Cai L. [et al.]. CRISPR-mediated genome editing and human diseases // Genes Dis. 2016. Vol. 3. № 4. P. 244–251.
14. Capurso C. [et al.]. The Mediterranean Diet Slows Down the Progression of Aging and Helps to Prevent the Onset of Frailty: A Narrative Review // Nutrients. 2019. Vol. 12. № 1. P. 35.
15. De Groot L.C. [et al.]. SENECA Investigators. Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004. Vol. 59. P. 1277–1284.
16. European Year for Active Ageing and Solidarity between Generations (2012). European Implementation Assessment. Brussels: European Union, 2015.
17. European Union (2018): The Silver Economy. URL: <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/silver-economy-study-how-stimulate-economy-hundreds-millions-euros-year> (дата обращения: 25.11.2020).
18. European Union (2019). Demographic trends in EU regions. Briefing. URL: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2019/633160/EPRS_BRI\(2019\)633160_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2019/633160/EPRS_BRI(2019)633160_EN.pdf) (дата обращения: 25.11.2020).
19. Fontana L. [et al.]. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans // Proc Nat Acad Sci USA. 2004. Vol. 01. P. 6659–6663.
20. Harman D. Aging: a theory based on free radical and biology // J Gerontol. 1956. Vol. 11. P. 298–300.
21. Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span // Ann NY Acad Sci. 1994. Vol. 717. P. 257–266.
22. Jang M. [et al.]. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes // Science. 1997. Vol. 275. P. 218–220.
23. Khavinson V.Kh. Peptides and ageing. Neuroendocrinol Lett. 2002.
24. Khavinson V., Popovich I. Short Peptides Regulate Gene Expression, Protein Synthesis and Enhance Life Span. In RSC Drug Discovery Series No. 57 Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice / Ed. A.M. Vaiserman. 2017. Ch. 20. P. 496–513.

25. Lutz W. What should be the goal of population policies? Focus on 'Balanced Human Capital Development'. Vienna Yearbook of Population Research. 2008. P. 17–24.
26. Malaguarnera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response // Nutrients. 2019. Vol. 11. № 5. P. 946.
27. Pierpaoli W., Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice // Proc Natl Acad Sci USA. 1994. Vol. 91. P. 787–791.
28. Reiter R.J. [et al.]. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions // Molecules. 2018. Vol. 23. № 2. P. 509.
29. Report of the Ministerial Conference on Ageing "A Sustainable Society for All Ages: Realizing the potential of living longer"//UNECE Working Group on Ageing. Ministerial Conference on Ageing: Lisbon, 21-22 September 2017. URL: http://www.unece.org/fileadmin/DAM/pau/age/Ministerial_Conference_Lisbon/Documents/2017_Lisbon_Ministerial_Declaration.pdf (дата обращения: 26.11.2020).
30. Russian Demographic Datasheet 2016. URL: <http://www.iiasa.ac.at/> (дата обращения: 26.11.2020).
31. Schaum N. [et al.]. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures // Nature. 2020. Vol. 583(7817). P. 596–602.
32. Sidorenko A.V., Mikhailova O.N. International Cooperation on Ageing: Areas and Players // Advances in Gerontology. 2014. Vol. 27. № 4. P. 535–538.
33. Singh A.P. [et al.]. Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies // Med Res Rev. 2019. Vol. 39. № 5. P. 1851–1891.
34. Valenzano D.R., Cellerino A. Resveratrol and the pharmacology of aging: a new vertebrate model to validate an old molecule // Cell Cycle. 2006. Vol. 10. P. 1027–1032.
35. World Population Ageing 2017: Highlights. DESA, United Nations, New York, 2017.
36. World Population Prospects: The 2017 Revision. URL: <http://unpopulation.org> (дата обращения: 20.11.2020).