



Каримов Д.Д.<sup>1,2</sup>, Кудояров Э.Р.<sup>1</sup>, Мухаммадиева Г.Ф.<sup>1</sup>, Зиятдинова М.М.<sup>1</sup>,  
Байгильдин С.С.<sup>1</sup>, Якупова Т.Г.<sup>1</sup>

## Биомаркеры старения в исследовании профессионально обусловленных вредных воздействий (обзор литературы)

<sup>1</sup>ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», 450054, Уфа, Россия

*Старение – это индивидуальный, сложный биологический процесс, модулируемый внутренними и внешними факторами, характеризующийся прогрессирующей потерей биологической/физиологической целостности, что приводит к нарушению функций организма, увеличивает уязвимость к болезням и смерти.*

*Влияние рода деятельности на темп старения убедительно показано во многих исследованиях, что позволяет оценивать различия в темпе старения работников, подверженных влиянию различных профессионально обусловленных факторов, условий, характера и интенсивности труда в отдельных профессиональных и стажевых группах. Такой показатель, как биологический возраст (БВ), адекватно отражает состояние здоровья организма и может служить для предсказания эффективности трудовой деятельности человека. Как интегральный показатель, он может помочь в выявлении лиц, подверженных риску возрастных расстройств, служащих мерой относительной пригодности и прогнозирования инвалидности в дальнейшей жизни, и смертности, независимо от хронологического возраста.*

*В статье представлен обзор основных методов измерения скорости старения на основе биомаркеров, таких как функциональные («Киевская модель», WAI) и молекулярно-генетические биомаркеры (определение длины теломер, активности фермента β-галактозидазы) старения человека, применимые в медицине труда. В обзоре обсуждаются основные требования к составлению наборов биомаркеров, применимость и достоверность методик, затрагиваются математические подходы к вычислению биологического возраста, а также некоторые проблемы, возникающие при вычислении биологического возраста работников. Это позволяет предположить большой потенциал использования БВ для оценки влияния условий и характера труда на темпы старения работников с целью предупреждения нетрудоспособности и повышения качества жизни людей.*

**Ключевые слова:** гигиена труда; геронгиена; биомаркеры старения; обзор

**Для цитирования:** Каримов Д.Д., Кудояров Э.Р., Мухаммадиева Г.Ф., Зиятдинова М.М., Байгильдин С.С., Якупова Т.Г. Биомаркеры старения в исследовании профессионально обусловленных вредных воздействий (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2021; 100(11): 1328–1332. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1328-1332>

**Для корреспонденции:** Каримов Денис Дмитриевич, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: karriden@gmail.com

**Участие авторов:** Каримов Д.Д. – концепция и дизайн обзора, редактирование, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи; Кудояров Э.Р., Мухаммадиева Г.Ф., Зиятдинова М.М., Байгильдин С.С., Якупова Т.Г. – сбор и обработка данных, написание текста.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 29.04.2021 / Принята к печати: 28.09.2021 / Опубликовано: 30.11.2021

Denis D. Karimov<sup>1,2</sup>, Eldar R. Kudoyarov<sup>1</sup>, Guzel F. Mukhammadiyeva<sup>1</sup>,  
Munira M. Ziatdinova<sup>1</sup>, Samat S. Baigildin<sup>1</sup>, Tatiana G. Yakupova<sup>1</sup>

## Biomarkers of ageing in the study of occupational harm impacts (literature review)

<sup>1</sup>Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054, Russian Federation

*Ageing is an individual, complex biological process, modulated by internal and external factors, characterized by a progressive loss of biological / physiological integrity, which leads to body dysfunction, increases vulnerability and death.*

*Influence of activity type on aging rate has been convincingly shown in many studies, which makes it possible assess differences in aging rate of workers, exposed various occupational factors, conditions, work nature and intensity in certain professional and seniority groups, adequately reflects health state and can predict effectiveness of human labor activity. As integral indicator, it can help identify individuals at risk of age-related disorders, serving as a measure of relative fitness and predicting later life disability and mortality, regardless of chronological age.*

*The article provides an overview of the main measuring ageing rate methods based on biomarkers, such as functional (“Kiev model”, WAI) and molecular genetic biomarkers (determination of telomere length, β-galactosidase enzyme activity) of human ageing, applicable in occupational medicine. The review discusses the main requirements for biomarker sets compilation, methods applicability and reliability, mathematical approaches to biological age calculating, and some workers biological age calculating problems. This allows assuming the great potential for using biological age to assess the impact of working conditions and work nature on workers’ ageing rate to prevent disability and improve quality of life.*

**Keywords:** occupational health; herohygiene; aging biomarkers; review

**For citation:** Karimov D.D., Kudoyarov E.R., Mukhammadiyeva G.F., Ziatdinova M.M., Baigildin S.S., Yakupova T.G. Biomarkers of ageing in the study of occupational harm impacts (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(11): 1328–1332. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1328-1332> (In Russ.)

**For correspondence:** Denis D. Karimov, MD, senior researcher in the department of toxicology and genetics of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: karriden@gmail.com

**Information about authors:**

Karimov D.D., <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323> Kudoyarov E.R., <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>  
 Mukhammadiyeva G.F., <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787> Ziatdinova M.M., <https://orcid.org/0000-0002-1848-7959>  
 Baigildin S.S., <https://orcid.org/0000-0002-1856-3173> Yakupova T.G., <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>

**Contribution:** Karimov D.D. — concept of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Kudoyarov E.R., Mukhammadiyeva G.F., Ziatdinova M.M., Baigildin S.S., Yakupova T.G. — collection and processing of material, writing text.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: April 29, 2021 / Accepted: September 28, 2021 / Published: November 30, 2021

Старение характеризуется прогрессирующей потерей биологической/физиологической целостности, что приводит к нарушению функций организма, увеличивает уязвимость к болезням и смерти. Однако старение — это не просто изменения, происходящие с ходом хронологического времени, а индивидуальный, сложный биологический процесс, модулируемый внутренними и внешними факторами [1]. Предполагается, что биологическое и функциональное старение отражает текущие изменения в организме человека, внутреннюю дегенерацию организма и его способность реагировать на различные стрессоры (воздействие факторов образа жизни и окружающей среды, в том числе профессионально-образовательных). Влияние рода деятельности на темп старения убедительно показано во многих исследованиях [2–4], что позволяет оценивать различия в темпе старения работников, подверженных влиянию различных профессионально-образовательных факторов, условий, характера и интенсивности труда, в отдельных профессиональных и стажевых группах. Согласно доступным данным, такой показатель, как биологический возраст (БВ), адекватно отражает состояние здоровья организма и может служить для предсказания эффективности трудовой деятельности человека [3, 5].

В исследованиях влияния факторов окружающей среды БВ зачастую рассматривается в качестве индикатора общего старения, состояния здоровья человека, оставшейся здоровой продолжительности активной жизни. Как интегральный показатель он может помочь в выявлении лиц, подверженных риску возрастных расстройств, служащих мерой относительной пригодности и прогнозирования инвалидности в дальнейшей жизни и смертности, независимо от хронологического возраста [6]. Для определения БВ человека различными группами исследователей предложены различные комплексы, состоящие из нескольких наборов («батарей») тестов [2, 7–10].

Согласно рекомендациям Американской федерации исследований старения (AFAR), биомаркеры старения должны удовлетворять следующим критериям:

1. предсказывать скорость старения (быть ассоциированными со старением);
2. относиться к процессу, лежащему в основе процесса старения (относиться к так называемому «здоровому старению», а не к последствиям заболевания);
3. должна быть возможность повторно провести тестирование без причинения вреда человеку;
4. быть применимым к людям и животным.

Однако в настоящее время не предложено биомаркера, который бы соответствовал всем этим строгим критериям [9, 11–13]. Более того, существование таких маркеров ставится под сомнение, поскольку последствия многих хронических заболеваний неотделимы от нормального старения [11]. Кроме того, исключение некоторых параметров-кандидатов только на основании их неактуальности в некоторых модельных организмах (пункт 4) может привести к исключению параметров, потенциально интересных для человека [9].

В исследованиях влияния условий труда на темп старения организма часто используется комплекс тестов, разработанный в киевском Институте геронтологии и эксперимен-

тальной патологии АМН СССР в 1984 году. Так называемая «Киевская модель» представляет собой линейную регрессионную модель, содержащую 24 показателя и позволяющую производить три варианта расчёта БВ [14, 15]. Следует подчеркнуть, что комплекс «простых», то есть легко осуществимых практических тестов (статическая балансировка, измерение артериального давления, соматометрические показатели, самооценка состояния здоровья), практически не уступает в информационной ценности более сложным (скорость распространения пульсовой волны, психометрия), что указывает на целесообразность использования упрощённых «батарей тестов» без существенных потерь информации при определении БВ [2].

Другим способом оценки, основанным на самооценке здоровья и самочувствия, является разработанный в 1980-х годах для предотвращения нетрудоспособности Work Ability Index (WAI) [16]. Лица с низким уровнем данного показателя имеют повышенный риск досрочного выхода на пенсию [17, 18], длительного отсутствия по болезни и нетрудоспособности [18, 19], а также снижения функциональных способностей и повышенной смертности в пожилом возрасте [20]. Достоинствами данного метода являются его дешёвизна и простота — метод не требует никаких тестов, в ходе проведения исследования требуется только заполнить опросник. Это же является недостатком метода. Полученная оценка является крайне субъективной, так как основана на самочувствии респондента, однако в среднем, по видимому, достаточно точно отражает состояние здоровья анкетированного. Данный метод также возможно упростить, в качестве разумной альтернативы рассматривается один из пунктов опросника, WAS, — сравнение своей текущей трудоспособности с лучшей за всю жизнь по шкале от 0 до 10 [21].

Наиболее распространёнными и объективными биомаркерами БВ являются молекулярно-биологические маркеры, отражающие возрастные изменения на уровне изменения функционирования клетки и генома, так называемое клеточное старение. Характерной чертой клеточного старения является ингибирование митоза [22], клетка становится невосприимчива к факторам роста [23]. При этом клетка приобретает так называемый старение-ассоциированный секреторный фенотип (senescence-associated secretory phenotype, SASP), то есть получает способность секретировать факторы, способствующие репликативному аресту ближайших клеток [22, 24]. Старение клеток (сенесценция) является универсальным механизмом защиты от геномной нестабильности [25], предотвращающим возникновение опухолей, ограничивая возможность пролиферации. Кроме того, механизм SASP способствует обнаружению повреждённой клетки иммунной системой за счёт секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов [13, 24, 26, 27].

Клеточное старение было впервые описано как «феномен III фазы», дегенерация культуры клеток после определённого количества делений. Было показано, что клетки человека в лабораторных условиях имеют ограниченную способность к размножению и способны удваиваться примерно 50 раз [28]. Это явление получило название «лимит Хейфлика». Вскоре было предложено объяснение, согласно которому лимит

обусловлен недорепликацией концевых участков хромосом — теломер, и предсказано существование специального фермента, удлиняющего теломеры в половых клетках, — теломеразы [29], обнаруженного в 1985 году [30]. Снижение длины теломер с возрастом некоторыми учёными рассматривается как основная причина старения [31–33]. Несмотря на ряд возражений [34, 35], укорочение теломер с возрастом является общепризнанным фактом [36, 37] и в настоящее время служит наиболее распространённым маркером БВ. Также недавно был предложен подход, согласно которому стоит учитывать не только уменьшение длины теломер, но и увеличение доли aberrантных теломер с возрастом [38]. По словам авторов, это позволит получить более точные оценки БВ. Определение длины теломер на данный момент является наиболее часто применяющейся методикой определения БВ человека.

В процессе старения совместно с другими возрастными изменениями сенесценция приводит к дизрегуляции паттернов экспрессии множества генов зависимым от возраста образом, что позволяет использовать это явление для оценки БВ [39, 40]. Использование данного типа молекулярно-генетических маркеров БВ по большей части сводится к выявлению доли клеток, приобретших фенотип клеточного старения, в исследуемой ткани. Так, с возрастом изменяется уровень экспрессии белков, контролирующей систему ответа на повреждение ДНК, индуцирующие апоптоз или сенесценцию клеток, в первую очередь путей p53/CDKN1A (p21) и CDKN2A(p16)/pRB [13, 41, 42]. Часто как маркер БВ также используются изменения уровня экспрессии генов воспалительного ответа IL-1, IL-6, IL-18 и TNF- $\alpha$  и др. [43, 44], что соответствует одной из популярных теорий, объясняющих старение как системную хроническую воспалительную реакцию.

Ещё одним популярным маркером БВ является увеличение активности фермента  $\beta$ -галактозидазы с возрастом (senescence-associated  $\beta$ -galactosidase, SA- $\beta$ -Gal).  $\beta$ -галактозидаза присутствует практически во всех тканях организма, её основной функцией является отщепление концевого остатка  $\beta$ -галактозы из содержащих ее соединений, также фермент является участником некоторых «минорных» метаболических реакций. Интенсивность экспрессии  $\beta$ -галактозидазы ассоциирована с состоянием сенесценции и возрастает при старении как *in vitro*, так и *in vivo* вместе с ростом числа сенесцентных клеток [13, 44–47].

Для определения БВ также возможно использовать более простые биомаркеры, определяемые биохимическими методами [48–51]. При этом могут использоваться не только белковые [10, 49], но и липидные биомаркеры [8, 10], уровень гликозилирования белков [52], различные биомаркеры уровня окислительного стресса, метаболизма, эндокринные [9, 10]. В некоторые батареи тестов входят гематологические маркеры, например, содержание гемоглобина [10].

Наиболее точным маркером БВ считаются «эпигенетические часы» [53–56]. Они представляют собой набор из нескольких десятков или сотен сайтов метилирования ДНК (от 71 до 514 сайтов) [54–56]. Причины возрастных изменений паттернов метилирования на данный момент точно не установлены, однако их связывают как с активацией клеточных программ, связанных с эпигенетическими изменениями, так и со спонтанными изменениями, вызванными внешними воздействиями [54, 57, 58]. Последствиями таких изменений могут быть потеря протеостаза, дисфункция митохондрий, повышение уровня воспалительных факторов и снижение числа стволовых клеток [1, 58, 59]. При этом возрастные эпигенетические изменения могут являться не только следствием, но и причиной возрастных изменений. Так, изменение паттернов метилирования генома с возрастом является причиной дизрегуляции транскриптома, активации мобильных элементов генома и общего роста генетической нестабильности [60]. Недостатками эпигенетических часов являются высокая стоимость и большая сложность анализа; необходимо исследовать и подставить

в модель большое количество сайтов метилирования, полученных методом бисульфитного секвенирования ДНК [61] либо с использованием специальных микрочипов. Это существенно ограничивает область применения данного метода, в частности, он не используется для оценки скорости старения в медицине труда, несмотря на то, что известны вредные факторы, способные влиять на работника [62].

Различные биомаркеры возможно использовать по отдельности, однако для более точного определения БВ рекомендуется применение комплекса показателей («батареи тестов») [2, 12, 44, 46]. В состав «батареи тестов» могут входить различные показатели: некоторые из них показывают текущее состояние здоровья работника, другие позволяют оценить адаптационные возможности организма [2]. Стоит отметить, что наиболее подходящими биомаркерами являются те, у которых средние значения в различные возрастные периоды значительно разнятся, и их доверительные интервалы не перекрываются. Для многих биомаркеров БВ показана прямая корреляция результатов анализа, так, например, установлена корреляционная связь между функциональными маркерами старения и уровнем циркулирующих в крови белков [63, 64]. Тем не менее подобная связь наблюдается не для всех показателей, что позволяет использовать такие биомаркеры совместно в составе «батареи» [11]. Также удобно использовать сочетание биохимических маркеров крови с молекулярно-биологическими и гематологическими маркерами [10].

Наиболее распространённым методом оценки БВ на основе «батареи тестов» является линейный регрессионный анализ, позволяющий построить формулу для регрессионной прямой с целью установления линейной зависимости оцениваемой переменной от предикторов. Данный метод используется как при построении «Киевской модели», так и при оценке БВ с помощью «эпигенетических часов» [2, 14, 53–56]. Между тем предположение о линейности взаимосвязи возраста человека и изменчивости биомаркеров старения не соответствует принципиально нелинейному характеру изменения физиологических показателей организма с возрастом, что служит источником систематической ошибки в расчётах БВ [2], тогда как применение нелинейной модели, основанной на тех же самых показателях, позволило бы получить более точную оценку БВ [14]. Кроме линейного моделирования, также известны и другие подходы к вычислению интегрального показателя биологического возраста: анализ главных компонент, метод Хохшильда и метод Клемера и Дубаля [8, 65], однако из-за большей по сравнению с линейным моделированием сложности вычисления эти методы не получили широкого распространения.

На практике обычно имеет место хорошее соответствие методик определения БВ у людей среднего возраста и систематическое искажение данных в других возрастных периодах [2, 14], что, однако, не должно являться критическим недостатком для оценки БВ работоспособного населения. В ряде исследований ускоренный темп старения был показан в более молодой группе, имеющей меньший стаж работы [3, 66, 67]. Этот парадокс может объяснить не только систематическая ошибка, обусловленная описанием нелинейного процесса с помощью линейного уравнения, но и так называемый феномен «здорового работника»: в профессиональных группах снижение работоспособности в зависимости от возраста и стажа может компенсироваться стихийным отсевом менее устойчивых к вредным производственным факторам лиц «группы риска» [3].

Таким образом, определение БВ является важным показателем, позволяющим адекватно оценить состояние здоровья и работоспособность человека. В данный момент разработано большое число биомаркеров, которые возможно использовать в составе сложных «батарей тестов» для установления БВ работника. Это позволяет предположить большой потенциал использования БВ для оценки влияния условий и характера труда на темпы старения работников с целью предупреждения нетрудоспособности и повышения качества жизни людей.



## Литература

(п.п. 1, 4, 6–13, 16–28, 30, 31, 34, 36–45, 47, 49, 50, 52–65 см. References)

2. Илющенко В.Г. Современные подходы к оценке биологического возраста человека. *Валеология*. 2003; (3): 11–9.
3. Башкирева А.С., Хурцилава О.Г., Хавинсон В.Х., Мельцер А.В., Чернякина Т.С., Чернова Г.И. Сравнительный анализ профессионального риска ускоренного старения у работающих во вредных условиях. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013; (4): 20–8.
5. Башкирева А.С., Коновалов С.С. *Профилактика ускоренного старения работающих во вредных производственных условиях*. СПб: Прайм-Еврознак; 2004.
14. Смирнова Т.М., Крутько В.Н., Донцов В.И., Подколзин А.А., Мегреладзе А.Г., Борисов С.Е. и соавт. Проблемы определения биовозраста: сравнение эффективности методов линейной и нелинейной регрессии. *Профилактика старения*. 1999; 2: 4–11.
15. Кутакова Н.С., Шушкова Т.С., Юдина Т.В. Методология оценки темпов биологического старения в гигиенических исследованиях (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2013; (5–6).
29. Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. *Доклады Академии наук СССР*. 1971; 201(6): 1496–99.
32. Михельсон В.М., Гамалей И.А. Укорочение теломер – основной механизм естественного и лучевого старения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2010; 50(3): 269–75.
33. Михельсон В.М., Гамалей И.А. *Теломерный механизм старения*. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2013.
35. Смирнова Т.Ю., Рунов А.Л., Вонский М.С., Спивак Д.Л., Захарчук А.Г., Михельсон В.М. и соавт. Длина теломер в группе долгожителей северо-западного региона России. *Цитология*. 2012; 54(5): 439–45.
46. Моргунова Г.В., Колесников А.В., Клебанов А.А., Хохлов А.Н. Ассоциированная со старением бета-галактозидаза – биомаркер старения, повреждения ДНК или ограничения клеточной пролиферации? *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2015; (4): 15–8.
48. Тимашева Г.В., Ахметшина В.Т., Репина Э.Ф., Хафизов А.С. Оценка биологического возраста у работников, занятых во вредных условиях труда. *Медицина труда и экология человека*. 2017; (4): 52–8.
51. Москалев А.А. Молекулярные биомаркеры старения для превентивной медицины. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; (1): 18–29.
66. Литвинова Н.А., Казин Э.М., Березина М.Г., Прохорова А.М., Бродовская Е.В., Суворова Л.И. Донозологическая диагностика в оценке состояния здоровья педагогов. *Валеология*. 2003; (3): 7–11.
67. Афанасьева Р.Ф., Прокопенко Л.В. Биологический возраст как критерий оценки условий труда (на примере производства титановых сплавов). *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; (2): 1–5.

## References

1. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153(6): 1194–217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
2. Ilyushchenko V.G. Modern approaches to assessing personal biological age. *Valeologiya*. 2003; (3): 11–9. (in Russian)
3. Bashkireva A.S., Khurtsilava O.G., Khavinson V.Kh., Mel'tser A.V., Chernyakina T.S., Chernova G.I. The comparative analysis of professional accelerated ageing risk among those who work with occupational hazards. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2013; (4): 20–8. (in Russian)
4. Doménech-Abella J., Perales J., Lara E., Moneta M.V., Izquierdo A., Rico-Uribe L.A., et al. Sociodemographic factors associated with changes in successful aging in Spain: a follow-up study. *J. Aging. Health*. 2018; 30(8): 1244–62. <https://doi.org/10.1177/0898264317714327>
5. Bashkireva A.S., Konovalov S.S. *Prevention of Accelerated Aging of Workers in Hazardous Working Conditions [Профилактика ускоренного старения работающих во вредных производственных условиях]*. St. Petersburg: Praym-Evroznak; 2004. (in Russian)
6. Karasik D., Demissie S., Cupples L.A., Kiel D.P. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005; 60(5): 574–87. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.5.574>
7. Nakamura E., Miyao K. A method for identifying biomarkers of aging and constructing an index of biological age in humans. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2007; 62(10): 1096–105. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.10.1096>
8. Levine M.E. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2013; 68(6): 667–74. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls233>
9. Bürkle A., Moreno-Villanueva M., Bernhard J., Blasco M., Zondag G., Hoeijmakers J.H., et al. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech. Ageing. Dev.* 2015; 151: 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.006>
10. Sebastiani P., Thyagarajan B., Sun F., Schupf N., Newman A.B., Montano M., et al. Biomarker signatures of aging. *Aging. Cell*. 2017; 16(2): 329–38.
11. ylhävä J., Pedersen N.L., Hägg S. Biological age predictors. *EBioMedicine*. 2017; 21: 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.046>
12. Bai X. *Biomarkers of Aging. Aging and Aging-Related Diseases*. Springer: Singapore; 2018: 217–34.
13. Dodig S., Čepelak I., Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2019; 29(3): 030501. <https://doi.org/10.11613/bm.2019.030501>
14. Sмирнова Т.М., Крутько В.Н., Донцов В.И., Подколзин А.А., Мегреладзе А.Г., Борисов С.Е., et al. Problems of determining biological age: comparison of the effectiveness of methods of linear and nonlinear regression. *Профилактика старения*. 1999; 2: 4–11. (in Russian)
15. Кутакова Н.С., Шушкова Т.С., Юдина Т.В. Assessment methodology of rates of biological aging in hygienic studies (review). *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013; (5–6). (in Russian)
16. Tuomi K., Ilmarinen J., Eskelinen L., Järvinen E., Toikkanen J., Klockars M. Prevalence and incidence rates of diseases and work ability in different work categories of municipal occupations. *Scand. J. Work. Environ. Health*. 1991; 17(Suppl. 1): 67–74.
17. Salonen P., Arola H., Nygård C.H., Huhtala H., Koivisto A.M. Factors associated with premature departure from working life among ageing food industry employees. *Occup. Med. (Lond)*. 2003; 53(1): 65–8. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqg012>
18. Sell L., Bültmann U., Rugulies R., Villadsen E., Faber A., Søgaard K. Predicting long-term sickness absence and early retirement pension from self-reported work ability. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2009; 82(9): 1133–8. <https://doi.org/10.1007/s00420-009-0417-6>
19. Burdorf A., Frings-Dresen M.H., van Duivenbooden C., Elders L.A. Development of a decision model to identify workers at risk of long-term disability in the construction industry. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2005; 31(Suppl. 2): 31–6.
20. Von Bonsdorff M.B., Seitsamo J., Ilmarinen J., Nygård C.H., von Bonsdorff M.E., Rantanen T. Work ability in midlife as a predictor of mortality and disability in later life: a 28-year prospective follow-up study. *CMAJ*. 2011; 183(4): E235–42. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100713>
21. Oakman J., Neupane S., Proper K.I., Kinsman N., Nygård C.H. Workplace interventions to improve work ability: A systematic review and meta-analysis of their effectiveness. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2018; 44(2): 134–46. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3685>
22. Acosta J.C., Banito A., Wuestefeld T., Georgilis A., Janich P., Morton J.P., et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammatory controls paracrine senescence. *Nat. Cell Biol.* 2013; 15(8): 978–90. <https://doi.org/10.1038/ncb2784>
23. Cristofalo V.J., Pignolo R.J. Molecular markers of senescence in fibroblast-like cultures. *Exp. Gerontol.* 1996; 31(1-2): 111–23. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(95\)02018-7](https://doi.org/10.1016/0531-5565(95)02018-7)
24. Kuilman T., Peeper D.S. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat. Rev. Cancer*. 2009; 9(2): 81–94. <https://doi.org/10.1038/nrc2560>
25. Finkel T., Serrano M., Blasco M.A. The common biology of cancer and ageing. *Nature*. 2007; 448(7155): 767–74. <https://doi.org/10.1038/nature05985>
26. Freund A., Orjalo A.V., Desprez P.Y., Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol. Med.* 2010; 16(5): 238–46. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.03.003>
27. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2014; 69(Suppl. 1): S4–9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
28. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 1961; 25: 585–621. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6)
29. Оловников А.М. The principle of marginotomy in the template synthesis of polynucleotides. *Doklady Akademii nauk SSSR*. 1971; 201(6): 1496–99. (in Russian)
30. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*. 1985; 43(2 Pt. 1): 405–13. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90170-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90170-9)
31. Aubert G., Lansdorp P.M. Telomeres and aging. *Physiol. Rev.* 2008; 88(2): 557–79. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2007>
32. Mikhelson V.M., Gamaley I.A. Telomere shortening is main mechanism of natural and radiation aging. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2010; 50(3): 269–75. (in Russian)
33. Mikhelson V.M., Gamaley I.A. *Telomeric Mechanism of Aging [Теломерный механизм старения]*. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2013. (in Russian)
34. Mather K.A., Jorm A.F., Parslow R.A., Christensen H. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2011; 66(2): 202–13. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq180>
35. Смирнова Т.Ю., Рунов А.Л., Вонский М.С., Спивак Д.Л., Захарчук А.Г., Мikhelson V.M., et al. Telomere length in a population of long-lived people of the northwestern region of Russia. *Tsitologiya*. 2012; 6(5–6): 465–71. <https://doi.org/10.1134/S1990519X12050112> (in Russian)
36. Blasco M.A. Telomere length, stem cells and aging. *Nat. Chem. Biol.* 2007; 3(10): 640–9. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2007.38>
37. Tomás-Loba A., Bernardes de Jesus B., Mato J.M., Blasco M.A. A metabolic signature predicts biological age in mice. *Aging. Cell*. 2013; 12(1): 93–101. <https://doi.org/10.1111/acel.12025>

38. Boccardi V., Cari L., Nocentini G., Riccardi C., Cecchetti R., Ruggiero C., et al. Telomeres increasingly develop aberrant structures in aging humans. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2020; 75(2): 230–5. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly257>
39. Harries L.W., Hernandez D., Henley W., Wood A.R., Holly A.C., Bradley-Smith R.M., et al. Human aging is characterized by focused changes in gene expression and deregulation of alternative splicing. *Aging Cell.* 2011; 10(5): 868–78. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00726.x>
40. Peters M.J., Joehanes R., Pilling L.C., Schurmann C., Conneely K.N., Powell J., et al. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8570. <https://doi.org/10.1038/ncomms9570>
41. Ressler S., Bartkova J., Niederegger H., Bartek J., Scharfetter-Kochanek K., Jansen-Dürr P., et al. p16INK4A is a robust in vivo biomarker of cellular aging in human skin. *Aging Cell.* 2006; 5(5): 379–89. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00231.x>
42. Holly A.C., Melzer D., Pilling L.C., Henley W., Hernandez D.G., Singleton A.B., et al. Towards a gene expression biomarker set for human biological age. *Aging Cell.* 2013; 12(2): 324–6. <https://doi.org/10.1111/acel.12044>
43. Goldberg E.L., Dixit V.D. Drivers of age-related inflammation and strategies for healthspan extension. *Immunol. Rev.* 2015; 265(1): 63–74. <https://doi.org/10.1111/imr.12295>
44. Noren Hooten N., Evans M.K. techniques to induce and quantify cellular senescence. *J. Vis. Exp.* 2017; (123): 55533. <https://doi.org/10.3791/55533>
45. Dimri G.P., Lee X., Basile G., Acosta M., Scott G., Roskelley C., et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92(20): 9363–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.20.9363>
46. Morgunova G.V., Kolesnikov A.V., Klebanov A.A., Khokhlov A.N. Senescence-associated  $\beta$ -galactosidase-a biomarker of aging, DNA damage, or cell proliferation restriction? *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya.* 2015; (4): 15–8. <https://doi.org/10.3103/S0096392515040082> (in Russian)
47. Yang N.C., Hu M.L. The limitations and validities of senescence associated-beta-galactosidase activity as an aging marker for human foreskin fibroblast Hs68 cells. *Exp. Gerontol.* 2005; 40(10): 813–9. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.07.011>
48. Timasheva G.V., Akhmetshina V.T., Repina E.F., Khafizov A.S. Assessment of the biological age of workers engaged in hazardous working conditions. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka.* 2017; 2017; (4): 52–8. (in Russian)
49. Cesari M., Penninx B.W., Pahor M., Lauretani F., Corsi A.M., Rhys Williams G., et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2004; 59(3): 242–8. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.m242>
50. Belsky D.W., Caspi A., Houts R., Cohen H.J., Corcoran D.L., Danese A., et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112(30): E4104–10. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506264112>
51. Moskalev A.A. Molecular biomarkers of aging for preventive medicine. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2017; (1): 18–29. (in Russian)
52. Belsky D.W., Caspi A., Houts R., Cohen H.J., Corcoran D.L., Danese A., et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112(30): E4104–10. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506264112>
53. Chen B.H., Marioni R.E., Colicino E., Peters M.J., Ward-Caviness C.K., Tsai P.C., et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY).* 2016; 8(9): 1844–65. <https://doi.org/10.18632/aging.101020>
54. Hannum G., Guinney J., Zhao L., Zhang L., Hughes G., Sadda S., et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol. Cell.* 2013; 49(2): 359–67. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>
55. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013; 14(10): R115. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
56. Levine M.E., Lu A.T., Quach A., Chen B.H., Assimes T.L., Bandinelli S., et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY).* 2018; 10(4): 573–91. <https://doi.org/10.18632/aging.101414>
57. Campisi J., Vijg J. Does damage to DNA and other macromolecules play a role in aging? If so, how? *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64(2): 175–8. <https://doi.org/10.1093/gerona/gln065>
58. Field A.E., Robertson N.A., Wang T., Havas A., Ideker T., Adams P.D. DNA methylation clocks in aging: categories, causes, and consequences. *Mol. Cell.* 2018; 71(6): 882–95. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.08.008>
59. Jiang S., Guo Y. Epigenetic Clock: DNA Methylation in Aging. *Stem. Cells Int.* 2020; 2020: 1047896. <https://doi.org/10.1155/2020/1047896>
60. Pal S., Tyler J.K. Epigenetics and aging. *Sci. Adv.* 2016; 2(7): e1600584. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600584>
61. Bibikova M., Barnes B., Tsan C., Ho V., Klotzle B., Le J.M., et al. High density DNA methylation array with single CpG site resolution. *Genomics.* 2011; 98(4): 288–95. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2011.07.007>
62. Hou L., Zhang X., Wang D., Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int. J. Epidemiol.* 2012; 41(1): 79–105. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr154>
63. Sorrentino J.A., Sanoff H.K., Sharpless N.E. Defining the toxicology of aging. *Trends. Mol. Med.* 2014; 20(7): 375–84. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.04.004>
64. Peterson M.J., Thompson D.K., Pieper C.F., Morey M.C., Kraus V.B., Kraus W.E., et al. A novel analytic technique to measure associations between circulating biomarkers and physical performance across the adult life span. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2016; 71(2): 196–202. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv007>
65. Jia L., Zhang W., Jia R., Zhang H., Chen X. Construction formula of biological age using the principal component analysis. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 4697017. <https://doi.org/10.1155/2016/4697017>
66. Litvinova N.A., Kazin E.M., Berezina M.G., Prokhorova A.M., Brozdovskaya E.V., Suvorova L.I. Pre-nosological diagnostics in assessing the health status of teachers. *Valeologiya.* 2003; (3): 7–11. (in Russian)
67. Afanas'eva R.F., Prokopenko L.V. Biologic age as a criterion for work evaluation (exemplified by titanium alloys production). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2009; (2): 1–5. (in Russian)