



## Использование аппаратного плазмафереза для коррекции биомаркеров старения у здоровых людей в возрасте 40–60 лет: оригинальное исследование

Ильмира Гильмутдинова И.Р.<sup>1,\*</sup>, Елена Ю. Костромина Е.Ю.<sup>1</sup>, Максим Ю. Яковлев М.Ю.<sup>1</sup>, Инесса Х. Яфарова И.Х.<sup>1</sup>, Светлана А. Барышева С.А.<sup>1</sup>, Анатолий Д. Фесюн А.Д.<sup>1</sup>, Антон В. Ершов А.В.<sup>2</sup>, Андрей Н. Исаев А.Н.<sup>3</sup>, Алексей А. Москалев А.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ООО «ДНКМ», Москва, Россия

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт биологии старения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** В связи с демографическим старением населения проблема лечения возрастных заболеваний и профилактики преждевременного старения в современном здравоохранении приобрела особую актуальность. Одним из наиболее перспективных подходов является воздействие на молекулярные механизмы старения, включая активацию адаптивных систем и подавление патологических процессов в организме. В этом плане хорошо зарекомендовали себя методы экстракорпоральной гемокоррекции.

**ЦЕЛЬ.** Оценка безопасности и эффективности применения метода аппаратного плазмафереза в качестве технологии коррекции биомаркеров старения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Разработана методика применения лечебного плазмафереза с целью коррекции биомаркеров старения. Пациенты обоего пола в возрасте 40–60 лет, у которых был выявлен повышенный уровень одного или нескольких биомаркеров старения, проходили курс лечебного плазмафереза в условиях дневного стационара. Всем пациентам были выполнены 4 процедуры лечебного плазмафереза один раз в 3 дня объемом 30 % объема циркулирующей плазмы с последующим замещением коллоидными (5%-й раствор альбумина) и кристаллоидными растворами (физраствор) в соотношении 1:3 или только кристаллоидными растворами.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Определение содержания биомаркеров старения в крови до и через 17 и 30 дней после начала лечения показало, что аппаратный плазмаферез оказывает влияние на уровень маркеров старения человека. Было отмечено достоверное снижение уровня таких биомаркеров, как гомоцистеин, мочевины, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочная фосфатаза, креатинкиназа, холинэстераза и мочевая кислота. При сравнительной оценке влияния плазмафереза с возмещением и без возмещения альбумином на биохимические показатели крови статистически значимых различий выявлено не было. Стабильные показатели гемодинамики во время процедуры и после проведения плазмафереза, а также отсутствие у пациентов нежелательных реакций подтверждают безопасность и хорошую переносимость процедуры лечебного плазмафереза.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Внедрение данной методики в клиническую практику позволит разработать подходы к этиотропному лечению целого ряда хронических возрастзависимых патологий, что может способствовать увеличению продолжительности жизни и повышению ее качества.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биомаркеры старения, антивозрастная терапия, гемокоррекция, плазмаферез.

**Для цитирования / For citation:** Гильмутдинова И.Р., Костромина Е.Ю., Яковлев М.Ю., Яфарова И.Х., Барышева С.А., Фесюн А.Д., Ершов А.В., Исаев А.Н., Москалев А.А. Использование аппаратного плазмафереза для коррекции биомаркеров старения у здоровых людей в возрасте 40–60 лет: оригинальное исследование. Вестник восстановительной медицины. 2023; 22(2):66-74. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-2-66-74>. [Gilmudinova I.R., Kostromina E.Yu., Yakovlev M.Yu., Yafarova I.Kh., Barysheva S.A., Fesyun A.D., Ershov A.V., Isaev A.N., Moskaev A.A. Hardware Plasmapheresis Use for Correction of Aging Biomarkers in Healthy Patients Aged 40–60 Years: an Original Study. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(2): 66-74. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-2-66-74> (In Russ.).]

\*Для корреспонденции: Гильмутдинова Ильмира Ринатовна, E-mail: [gilm.ilmira@mail.ru](mailto:gilm.ilmira@mail.ru), [gilmutdinovair@nmicrk.ru](mailto:gilmutdinovair@nmicrk.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Статья получена: 15.02.2023

Поступила после рецензирования: 06.03.2023

Статья принята к печати: 20.04.2023

# Hardware Plasmapheresis Use for Correction of Aging Biomarkers in Healthy Patients Aged 40–60 Years: an Original Study

Ilmira R. Gilmutdinova<sup>1,\*</sup>, Elena Yu. Kostromina<sup>1</sup>, Maksim Yu. Yakovlev<sup>1</sup>,  
Inessa Kh. Yafarova<sup>1</sup>, Svetlana A. Barysheva<sup>1</sup>, Anatoliy D. Fesyun<sup>1</sup>,  
Anton V. Ershov<sup>2</sup>, Andrey N. Isaev<sup>3</sup>, Alexey A. Moskalev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Limited Liability Company "DNKOM", Moscow, Russia

<sup>4</sup> Research Institute of Biology of Aging, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Due to the demographic aging of the population, the problem of treatment of age-related diseases and prevention of premature aging in modern healthcare has become particularly urgent. One of the most promising approaches is the impact on the molecular mechanisms of aging, including the activation of adaptive systems and suppression of pathological processes in the body. Methods of extracorporeal hemocorrection have proved to be a good idea in this respect.

**AIM.** To evaluate the effectiveness and safety of hardware plasmapheresis as a technology for correcting aging biomarkers.

**MATERIAL AND METHODS.** A technique of therapeutic plasmapheresis use was introduced for the correction of aging biomarkers. Twenty-four participants (male and female) aged 40–60 years with an elevated level of one or more aging biomarkers underwent a course of therapeutic plasmapheresis in the daytime hospital. All participants underwent four procedures of therapeutic hardware plasmapheresis once every 3 days with 30 % volume of circulating plasma followed by replacement with colloid (5 % albumin solution) and crystalloid solutions (saline solution) in a 1:3 ratio or only crystalloid solutions.

**RESULTS AND DISCUSSION.** A comparative evaluation of aging biomarkers before the procedure and 17 and 30 days after hardware plasmapheresis showed that therapeutic plasmapheresis affects the levels of human aging biomarkers in blood. A significant decrease in the levels of such biomarkers as homocysteine, urea, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, creatine phosphokinase, cholinesterase, and uric acid was shown. No significant differences were detected when we performed a comparative assessment of biochemical blood parameters following plasmapheresis with or without albumin replacement on biochemical blood parameters. Stable hemodynamic parameters during plasmapheresis and the absence of adverse reactions in patients confirm the safety and tolerability of the therapeutic plasmapheresis procedure.

**CONCLUSION.** Implementing this technique into clinical practice will allow the development of approaches to etiotropic therapy of many chronic age-related pathologies. These treatments have the potential to increase life expectancy and improve its quality.

**KEYWORDS:** aging biomarkers, anti-aging therapy, hemocorrection, plasmapheresis.

**For citation:** Gilmutdinova I.R., Kostromina E.Yu., Yakovlev M.Yu., Yafarova I.Kh., Barysheva S.A., Fesyun A.D., Ershov A.V., Isaev A.N., Moskalev A.A. Hardware Plasmapheresis Use for Correction of Aging Biomarkers in Healthy Patients Aged 40–60 Years: an Original Study. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(2):66–74.

<https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-2-66-74> (In Russ.).

\***For correspondence:** Ilmira R. Gilmutdinova, E-mail: [gilm.ilmira@mail.ru](mailto:gilm.ilmira@mail.ru), [gilmutdinovair@nmicrk.ru](mailto:gilmutdinovair@nmicrk.ru);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

**Received:** 15.02.2023

**Revised:** 06.03.2023

**Accepted:** 20.04.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Демографическое старение населения является одной из наиболее значимых социально-экономических проблем во всем мире. Доля пожилых людей возрастает с каждым годом, особенно в развитых странах, где эта тенденция наиболее выражена. Так, по данным, представленным в докладе ООН, доля населения в возрасте 65 лет и старше во всем мире возросла с 5 % в 1950 году до 9,6 % в 2021 году. К 2030 году эта доля может увеличиться до 11,8 %, а к 2050 году — до 16,5 % [1]. В России тенден-

ция на увеличение доли пожилых людей в общей численности населения также приобрела устойчивый характер. По оценкам ООН, доля населения Российской Федерации в возрасте 60 лет и старше, которая в 2000 году составляла 18,5 %, к 2050 году возрастет до 37,2 % [2]. В связи с увеличением продолжительности жизни, а также возрастанием доли пожилых людей в большинстве стран, проблема профилактики возрастных заболеваний и преждевременного старения в современном здравоохранении является одной из наиболее актуальных.

Запуск физиологических механизмов старения определяется физиологическими и патологическими изменениями, происходящими на молекулярном и клеточном уровне, которые сопровождаются нарушением функции тканей и органов и приводят к развитию возрастных хронических заболеваний [3]. В качестве перспективных подходов антивозрастной терапии рассматривают направленное воздействие на ключевые молекулярные механизмы старения: активацию адаптивных систем и подавление патологических процессов клеток организма [4, 5].

Циркулирующие белки и метаболиты играют важную роль в процессах роста, развития и старения путем доставки управляющих сигналов во все органы и ткани организма. Процесс старения сопровождается накоплением в крови целого ряда белков и метаболитов, ассоциированных с происходящими в организме патологическими процессами [6]. Это продукты нарушенного метаболизма, повышенная концентрация продуктов нормального метаболизма, клеточный дебрис, циркулирующие иммунные комплексы, липофусцины, конечные продукты гликирования, агрегаты тау-белков, альфа-синуклеиновые фибриллы и амилоид- $\beta$  (A $\beta$ ) пептиды [7]. Известно, что при старении также повышаются уровни триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гомоцистеина и ряда других биомаркеров, уровень которых коррелирует с возрастом и отражает состояние организма. При этом под влиянием лечебного плазмафереза их концентрация может быть снижена [8]. Проводимая на ранней стадии коррекция может замедлить процессы старения до наступления патологических изменений в организме.

Описанные в литературе результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о положительном эффекте применения экстракорпоральной гемокоррекции для нормализации биомаркеров старения. Mehdipour и соавторы [9] в экспериментах на мышах показали омолаживающее влияние плазмафереза на ткани организма. В исследовании в качестве заменителя крови использовали 5%-й раствор альбумина. Полученные результаты показали, что плазмаферез с замещением 5%-го альбумина у мышей в возрасте 22–24 месяцев ускоряет восстановление мышц, уменьшает фиброз и стеатоз печени, а также положительно влияет на нейрогенез гиппокампа. При этом в результате применения плазмафереза у лабораторных мышей были отмечены эффекты, сходные с результатами, полученными в экспериментах на лабораторных мышах с применением парабиоза [10].

В 2018 году Li с совт. [11] описали эффективность применения двойного фильтрующего плазмафереза для профилактики преждевременного старения и продления активного долголетия. В результате проведенной оценки биомаркеров старения в крови у принимавших участие в исследовании 915 человек (584 мужчин и 331 женщины) было показано, что плазмаферез с двойной фильтрацией может снижать содержание биомаркеров старения. Оценка биологического возраста с использованием специально разработанных формул показала его снижение после плазмафереза в среднем на 4,47 года у мужчин и на 8,36 года у женщин.

## ЦЕЛЬ

Цель данного исследования заключалась в оценке безопасности и эффективности применения метода аппа-

ратного плазмафереза в качестве технологии коррекции биомаркеров старения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 1. Дизайн исследования

Исследования были проведены на 24 пациентах обоего пола (12 мужчин и 12 женщин) в возрасте 40–60 лет с повышенным уровнем одного или более биомаркеров старения. Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Каждый участник подписывал информированное согласие.

Пациенты проходили курс лечебного плазмафереза на базе ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России в условиях дневного стационара. Всем пациентам выполняли 4 процедуры лечебного центрифужного плазмафереза один раз в 3 дня объемом 30 % ОЦП с последующим замещением коллоидными (5%-й раствор альбумина) и кристаллоидными растворами (физиологический раствор) в соотношении 1:3 (группа 1) или только кристаллоидными растворами (физиологический раствор) (группа 2). Возмещение коллоидными и кристаллоидными растворами проводилось в зависимости от исходного уровня общего белка и альбумина в плазме. По усмотрению врача-трансфузиолога и исходя из переносимости процедуры и индивидуальных особенностей пациента (артериальное давление (АД), содержание общего белка до начала процедуры) объем крови для забора и очистки на одну процедуру мог быть скорректирован, если это было целесообразно в интересах пациента.

**Критерии включения:** мужчины и женщины в возрасте от 40 до 60 лет с индексом массы тела < 30 кг/м<sup>2</sup> и повышенным уровнем одного или более маркеров старения; способность понять требования, выдвигаемые к участникам исследования, и дать письменное согласие на участие в исследовании, включая использование и передачу информации о состоянии здоровья, имеющей отношение к исследованию и выполнению процедур, предусмотренных протоколом исследования; отрицательный тест на беременность для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

**Критерии не включения:** отказ от участия в исследовании; любые заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, могут помешать участию субъекта в исследовании; психические расстройства, в том числе в анамнезе; наркомания, токсикомания, алкоголизм; беременность или период грудного вскармливания; тяжелые аллергические реакции в анамнезе; наличие общих противопоказаний для проведения процедур плазмафереза; любые другие состояния или причины, которые могут увеличить риск для субъекта или снизить вероятность получения результатов, необходимых для достижения целей исследования.

**Критерии исключения:** добровольный отказ субъекта от участия в исследовании; решение врача-исследователя о том, что субъекта необходимо исключить в интересах самого субъекта; отказ субъекта сотрудничать с исследователем или его недисциплинированность; неявка субъекта на одну или более процедур исследования или визитов последующего наблюдения; развитие тяжелых побочных

реакций или заболеваний/состояний, не связанных с исследованием, требующих прекращения терапии; положительный тест на беременность.

## 2. Методы исследования

Эффективность применения разработанной методики оценивали путем анализа динамики лабораторных показателей до и через 17 и 30 дней после начала лечения.

Определяли следующие показатели по результатам:

— клинического анализа крови: количество лейкоцитов (WBC), количество эритроцитов (RBC), уровень гемоглобина (Hb), гематокрит (Hct), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC), тромбоциты (PC), нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, СОЭ;

— биохимического анализа крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинкиназа, холинэстераза, общий билирубин, прямой билирубин, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, аполипопротеин А, аполипопротеин В, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумин,  $\beta$ 2-микроглобулин, глюкоза, альфа-2-глобулины, альфа-амилаза, С-реактивный белок, гомоцистеин, хлорид, кальций, калий, натрий, магний, железо, лактат;

— серологического анализа крови: Ig A, Ig M, Ig G, Ig E;

— коагулограммы: протромбин, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО).

С целью исключения противопоказаний к проведению процедур лечебного плазмафереза всем пациентам проводили электрокардиографию в 12 стандартных отведениях. УЗИ аорты и дуплексное сканирование вен нижних конечностей проводили на аппаратах HDI 5000 (Philips, США) и Vivid 3 (General Electric, США).

Безопасность и переносимость метода аппаратного плазмафереза оценивали на основании зарегистрированных побочных эффектов, связанных с лечением на протяжении всего исследования, которые фиксировались в первичной документации пациента. Нежелательные явления оценивали по совокупности объективных признаков, отражающих основные характеристики гомеостаза и субъективные ощущения пациента.

## 3. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы MegaStat. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3-1 и 3 квартили распределения. Статистический анализ данных осуществляли с помощью непараметрических методов анализа с использованием критерия Вилкоксона (для определения различий между группами). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## 4. Проведение процедуры аппаратного плазмафереза

Всем пациентам был выполнен курс из 4 процедур лечебного плазмафереза с обработкой 110–120 % объема циркулирующей крови (ОЦК) пациента с помощью

аппарата Haemonetics PCS-2 (Haemonetics Corporation, США; РУ № РЗН 2013/359). Объем забора за 1 процедуру составлял 30 % объема циркулирующей плазмы (ОЦП). По усмотрению врача-трансфузиолога, объем крови для забора и очистки за одну процедуру мог быть скорректирован, если это было целесообразно в интересах пациента, но не более 40 % ОЦП за одну процедуру, что составляло 600–1000 мл (в среднем  $808 \pm 126$  мл) с последующим замещением коллоидными или кристаллоидными растворами.

Процедуру плазмафереза проводили согласно описанной ранее методике [12, 13]. В процессе плазмафереза каждые 15 мин проводили измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также отслеживали нежелательные явления.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Оценка безопасности лечебного плазмафереза

Безопасность проведения плазмафереза прежде всего обеспечивалась индивидуальным подбором объема забора плазмы, который рассчитывали исходя из массы тела и гематокрита пациента по формуле:

$$\text{ОЦП} = \text{ОЦК} * (1 - \text{Hct}),$$

где Hct — гематокрит, л/л; ОЦК — объем циркулирующей крови.

С целью исключения волеической нестабильности до процедуры проводилась предилуция в объеме 200 мл физиологического раствора. В качестве антикоагулянта использовали цитрат натрия в соотношении с цельной кровью 1:15–1:17 в зависимости от реологических свойств крови пациента.

В ходе исследования было установлено, что 96 % пациентов удовлетворительно переносили плазмаферез, сохраняя стабильную гемодинамику на протяжении всей процедуры. Нежелательных реакций установлено не было. При этом только у одной пациентки во время проведения процедуры плазмафереза возникла цитратная реакция, которая была купирована внутривенным введением глюконата кальция в количестве 10 мл 10%-го раствора. Эта пациентка была исключена из исследования.

### 2. Сравнительная оценка биомаркеров старения до и после проведения аппаратного плазмафереза

Проведено определение уровня биомаркеров старения в крови у 24 пациентов до и через 17 и 30 дней после начала проведения процедуры лечебного плазмафереза. В исследование были включены лица с повышенным исходным уровнем одного или более биомаркеров старения. Так, исходный уровень глюкозы был повышен у 1 пациента, мочевины — у 2 пациентов, холестерина — у 11 пациентов, креатинина — у 2 пациентов, общего билирубина — у 2 пациентов, триглицеридов — у 3 пациентов, ЛПНП — у 21 пациента, аполипопротеина А — у 8 пациентов, С-реактивного белка — у 9 пациентов, гомоцистеина — у 5 пациентов, АЛТ — у 1 пациента, АСТ — у 1 пациента, ГГТП — у 1 пациента, ЛДГ — у 1 пациента, креатинкиназы — у 5 пациентов, мочевиной кислоты — у 5 пациентов, лактата — у 2 пациентов.

Показано, что аппаратный плазмаферез оказывает влияние на уровень биомаркеров старения. При сравнении эффектов применения лечебного плазмафереза

с возмещением альбумином (группа 1) и без возмещения альбумином (группа 2) на показатели крови статистически значимых различий между этими группами выявлено не было, поэтому данные, полученные для пациентов обеих групп, были объединены для дальнейшего анализа.

В табл. 1 приведены данные о динамике биохимических маркеров крови до и через 17 и 30 дней после начала процедуры лечебного плазмафереза. Через 17 дней после начала лечения было отмечено снижение содержания общего белка в сыворотке крови с 72,60 [69,75; 74,95] до 67,10 [65,05; 69,80] г/л ( $p < 0,001$ ), через 30 дней после начала лечения — до 70,85 [68,25; 73,93] г/л ( $p < 0,05$ ), что является индикатором уменьшения содержания в крови белковых компонентов (иммуноглобулинов, альбуминов), а также удаляемых патогенных составляющих белковой природы. Содержание альбумина через 17 дней после начала курса лечения понизилось с 45,05 [43,55; 46,78] до 43,70 [42,20; 45,33] г/л ( $p < 0,05$ ).

Концентрация гомоцистеина, промежуточного продукта обмена метионина и цистеина, через 17 дней после про-

ведения курса плазмафереза снизилась с 10,85 [9,73; 12,70] до 9,60 [7,70; 11,05] мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), через 30 дней — до 9,20 [7,90; 13,03] ( $p = 0,0745$ ), что говорит о снижении риска развития заболеваний, связанных с повышенным уровнем гомоцистеина, включая развитие атеросклероза, ишемической болезни сердца, инсультов, венозных тромбозов, болезни Альцгеймера и др. [14].

Концентрация ГГТП через 17 дней после начала курса плазмафереза снизилась с 20,0 [15,75; 24,50] до 17,0 [12,0; 22,0] Ед/л ( $p < 0,001$ ), что говорит о снижении токсической нагрузки на печень и поджелудочную железу [15].

Через 17 дней после начала лечения плазмаферезом концентрация таких биомаркеров развития возраст-ассоциированных заболеваний, как креатинкиназа [16], снизилась со 100,1 [65,3; 157,9] до 97,9 [66,4; 123,9] Ед/л ( $p < 0,05$ ), холинэстераза — с 7407,51 [6469,32; 8223,05] до 5935,01 [5216,89; 6598,16] Ед/л ( $p < 0,001$ ) и щелочная фосфатаза [17] — с 57,5 [50,75; 67,50] до 53,5 [47,50; 58,0] Ед/л ( $p < 0,01$ ) соответственно. Содержание холинэстеразы через 30 дней также оставалось пониженным по сравне-

**Таблица 1.** Содержание биохимических маркеров крови до и через 17 и 30 дней после начала лечения плазмаферезом

**Table 1.** Biochemical blood markers before and 17 and 30 days after the start of plasmapheresis treatment

Показатели / Variable	До лечения / Before treatment	Через 17 дней после начала лечения / 17 days after the start of treatment	Через 30 дней после начала лечения / 30 days after the start of treatment
Белок общий, г/л / Protein total, g/L	72,60 [69,75; 74,95]	67,10 [65,05; 69,80]***	70,85 [68,25; 73,93]*
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	45,05 [43,55; 46,78]	43,70 [42,20; 45,33]*	45,45 [42,75; 46,45]
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	5,1 [4,9; 5,5]	5,1 [4,7; 5,4]	5,1 [4,9; 5,4]
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	5,0 [4,7; 5,7]	4,8 [4,2; 5,5]*	4,85 [4,2; 5,9]
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/L	139,0 [136,25; 140,2]	138,7 [137,8; 139,4]	139,2 [137,55; 141,45]
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	84,3 [77,4; 92,55]	84,35 [75,0; 91,75]	82,95 [75,38; 91,85]
Билирубин общий, мкмоль/л / Bilirubin total, μmol/L	10,7 [8,25; 14,28]	11,0 [9,03; 13,48]	11,05 [8,98; 12,52]
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/L	6,09 [5,70; 6,49]	5,97 [5,38; 6,71]	6,12 [5,37; 6,84]
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	1,02 [0,78; 1,37]	0,84 [0,71; 1,30]	0,95 [0,73; 1,15]
Холестерин ЛПВП, ммоль/л / HDL Cholesterol, mmol/L	1,73 [1,41; 1,91]	1,68 [1,43; 1,89]	1,81 [1,43; 1,98]*
Холестерин ЛПНП, ммоль/л / LDL Cholesterol, mmol/L	3,96 [3,49; 4,41]	3,96 [3,24; 4,50]	3,94 [3,13; 4,60]
Аполиipoprotein A1, г/л / Apolipoprotein A1, g/L	1,74 [1,47; 1,86]	1,63 [1,48; 1,84]	1,79 [1,47; 2,0]
Аполиipoprotein B, г/л / Apolipoprotein B, g/L	1,06 [0,96; 1,16]	1,09 [0,90; 1,25]	1,05 [0,82; 1,25]
Кальций, ммоль/л / Calcium, mmol/L	1,22 [1,19; 1,26]	1,22 [1,18; 1,25]	1,24 [1,19; 1,27]**
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/L	4,0 [3,8; 4,4]	4,1 [3,9; 4,4]	4,2 [4,0; 4,6]

Показатели / Variable	До лечения / Before treatment	Через 17 дней после начала лечения / 17 days after the start of treatment	Через 30 дней после начала лечения / 30 days after the start of treatment
<b>C-реактивный белок</b> высокочувствительный, мг/мл / C-reactive protein, mg/mL	0,63 [0,45; 1,40]	0,63 [0,35; 1,50]	0,58 [0,35; 1,54]
<b>Гомоцистеин, мкмоль/л /</b> Homocysteine, $\mu\text{mol/L}$	10,85 [9,73; 12,70]	9,60 [7,70; 11,05]*	9,20 [7,90; 13,03]
<b>АЛТ, Ед/л / alanine aminotransferase (ALT), U/L</b>	17,10 [12,93; 24,13]	18,45 [15,03; 22,73]	16,95 [13,2; 20,93]
<b>АСТ, Ед/л / aspartate aminotransferase (AST), U/L</b>	20,25 [17,98; 24,20]	21,65 [19,55; 24,55]	19,85 [18,28; 21,95]
<b>ГГТП, Ед/л / Gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP), U/L</b>	20,0 [15,75; 24,50]	17,0 [12,0; 22,0]***	18,0 [14,25; 26,25]
<b>ЛДГ, Ед/л / Lactate dehydrogenase, U/L</b>	163,75 [139,5; 178,60]	163,7 [149,6; 187,53]	164,7 [148,6; 193,0]
<b>Креатинкиназа, Ед/л / Creatine kinase, U/L</b>	100,1 [65,3; 157,9]	97,9 [66,4; 123,9]*	108,9 [81,3; 137,1]
<b>Холинэстераза, Ед/л / Cholinesterase, U/L</b>	7407,51 [6469,32; 8223,05]	5935,01 [5216,89; 6598,16]***	6556,28 [5801,4; 7240,06]***
<b>Щелочная фосфатаза, Ед/л / Alkaline phosphatase, U/L</b>	57,5 [50,75; 67,50]	53,5 [47,5; 58,0]**	56,5 [52,75; 63,50]
<b>Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	333,0 [265,75; 382,5]	336,0 [271,75; 383,75]	315,5 [250; 363,0]*
<b>Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/L</b>	1,15 [0,83; 1,5]	1,2 [1,05; 1,5]	1,1 [0,95; 1,45]

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы и квартилей; анализ различий между исходным уровнем показателей и значениями, полученными на 17-й и 30-й день после начала лечения, проведен с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Note:** Data are presented as the median and quartiles. Differences between the initial values of variables and the values obtained on day 17 and 30 after starting treatment were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

нию с исходным уровнем и составляло 6556,28 [5801,4; 7240,06] Ед/л ( $p < 0,001$ ).

Концентрация мочевой кислоты в крови после слабого увеличения с 333,0 [265,75; 382,5] до 336,0 [271,75; 383,75] (н/д) через 17 дней, через 30 дней после начала лечения снизилась до 315,5 [250,0; 363,0] мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), что говорит о снижении риска отложения солей уратов в органах и тканях (суставах, почках, подкожной клетчатке) [18].

Через 17 дней после начала лечения было отмечено достоверное снижение количества эритроцитов с 4,65 [4,43; 4,97] до 4,39 [4,12; 4,73]  $10^{12}/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ), через 30 дней — до 4,37 [4,20; 4,82]  $10^{12}/\text{л}$  (н/д;  $p=0.072$ ) (табл. 2), что объясняется частичными их потерями в аппарате в процессе процедуры плазмафереза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно анализу научных данных, плазмаферез с точки зрения методики профилактики развития возраст-ассоциированных заболеваний может влиять на три основных физиологических механизма, задействованных в процессе старения: клеточное старение и связанные с ним нарушения, иммуносенесценцию (старение иммун-

ной системы) и хроническое воспаление с накоплением провоспалительных агентов [19].

Плазма крови выступает в роли транспортной среды, в которой сосредоточено только 7 % экзо- и эндотоксинов. Большая же их часть локализуется во внеклеточном пространстве, составляя примерно 83 % от общего количества токсинов. В связи с этим целесообразно использование методов, направленных именно на выведение токсинов из межклеточного пространства. Плазмаферез является одним из таких методов, оказывающим дренирующий эффект [20]. Он реализуется за счет усиленного поступления продуктов нарушенного метаболизма, находящихся в интерстициальной жидкости, по градиенту концентрации в сосудистое русло. Низкомолекулярные вещества (мочевина, креатинин, электролиты) поступают напрямую через сосудистую стенку в процессе реабсорбции. Среднемолекулярные и крупномолекулярные компоненты выходят посредством участия лимфатической системы.

При проведении курса лечебного плазмафереза объемом удаленной плазмы по протоколу у пациентов за одну процедуру составлял до 30 %, за весь курс — 110–120 %. Данный объем забора крови относится к среднеобъемным

**Таблица 2.** Гематологические биомаркеры крови до и через 17 и 30 дней после начала лечения плазмаферезом  
**Table 2.** Haematological blood markers before and 17 and 30 days after the start of plasmapheresis treatment

Показатели / Variable	До лечения / Before treatment	Через 17 дней от начала лечения / 17 days after the start of treatment	Через 30 дней от начала лечения / 30 days after the start of treatment
Гематокрит (Hct), % / Hematocrit (Hct), %	42,90 [40,52; 47,11]	41,28 [38,9; 45,6]*	41,63 [39,45; 45,88]
Гемоглобин (Hb), г/дл / Hemoglobin (Hb), g/dL	13,91 [12,93; 14,77]	13,28 [12,25; 14,71]*	13,42 [12,36; 14,54]*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), г/дл / Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), g/dL	32,20 [31,65; 32,53]	31,69 [31,08; 32,45]	31,60 [30,95; 32,45]*
Средний объем эритроцитов (MCV), фл / Mean corpuscular volume (MCV), fL	92,23 [90,36; 94,60]	92,86 [90,51; 95,92]*	93,20 [90,82; 95,23]
Количество эритроцитов (RBC) ( $10^{12}/л$ ) / Red blood cell (RBC) count ( $10^{12}/л$ )	4,65 [4,43; 4,97]	4,39 [4,12; 4,73]**	4,37 [4,20; 4,82]
Количество тромбоцитов ( $10^9/л$ ) / Platelet count ( $10^9/л$ )	219,95 [202,78; 245,73]	227,2 [204,43; 258,40]	215,15 [189,73; 231,05]

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы и квартилей; анализ различий между исходным уровнем показателей и значениями, полученными на 17-й и 30-й день после начала лечения, проведен с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона, \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Note:** Data are presented as the median and quartiles. Differences between the initial values of variables and the values obtained on day 17 and 30 after starting treatment were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test, \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

плазмаферезам, в результате чего риск дефицита глобулинов и альбумина, а также витаминов и микроэлементов для организма минимален, особенно при соблюдении режима питания. Но вместе с тем происходит постепенное снижение концентрации токсических компонентов в организме.

Отсутствие у пациентов нежелательных явлений и стабильная гемодинамика при проведении процедуры плазмафереза подтверждают безопасность и хорошую переносимость метода лечебного плазмафереза.

Согласно полученным нами за 30-дневный период наблюдения данным, было показано снижение уровня таких показателей, как гомоцистеин, мочевины, ГТПП, креатинкиназа, холинэстераза, щелочная фосфатаза и мочевая кислота. Эти биомаркеры относятся к возрастзависимым показателям и оказывают влияние на развитие целого ряда возрастных заболеваний [16, 21, 22]. Было отмечено, что наиболее выраженная нормализация биохимических показателей происходила, как правило, у тех пациентов, у которых исходные величины этих показателей находились за пределами диапазона референсных значений. При изначально нормальных значениях изменение показателей крови было менее выраженным.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведена оценка биомаркеров старения до и через 17 и 30 дней после проведения курса аппаратного плазмафереза у здоровых людей в возрасте 40–60 лет. Отсутствие у пациентов нежелательных реакций и стабильная гемодинамика во время и после проведения процедуры плазмафереза подтверждают безопасность и хорошую переносимость метода лечебного плазмафереза. В результате проведения курса лечебного плазмафереза было отмечено снижение уровня ряда биомаркеров старения, включая гомоцистеин, мочевины, ГТПП, щелочную фосфатазу, креатинкиназу, холинэстеразу и мочевую кислоту. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения влияния объема забираемой плазмы, а также факторов, связанных с питанием и образом жизни пациентов на уровень биомаркеров старения. Внедрение данной методики в клиническую практику позволит разработать подходы к этиотропному лечению целого ряда хронических возрастзависимых заболеваний, благодаря чему может быть достигнуто увеличение продолжительности жизни и повышение ее качества.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Гильмутдинова Ильмира Ринатовна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделом биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: gilm.ilmira@mail.ru, gilmutdinovair@nmicrk.ru;  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

**Костромина Елена Юрьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: bioimed07@hotmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9728-7938>

**Яковлев Максим Юрьевич**, доктор медицинских наук, заместитель директора по стратегическому развитию медицинской деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: masdat@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

**Яфарова Инесса Халиковна**, кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: yafarovain@rambler.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5719-6089>

**Барышева Светлана Александровна**, врач-терапевт, заведующая приемным отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: svetlanabarysheva@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4087-1539>

**Фесюн Анатолий Дмитриевич**, доктор медицинских наук, и.о. директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: fad68@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

**Ершов Антон Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

E-mail: salavatprof@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

**Исаев Андрей Николаевич**, кандидат медицинских наук, генеральный директор, ООО «ДНКМ».

E-mail: a.n.isaev@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8972-5486>

**Москалев Алексей Александрович**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, Научно-исследовательский институт биологии старения ННГУ им. Н.И. Лобачевского.

E-mail: amoskalev@list.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают свое авторство в соответствии с международными критериями ICMJE (все авторы внесли значительный вклад в концепцию, дизайн исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант до публикации). Наибольший вклад распределен следующим образом: Гильмутдинова И.Р., Костромина Е.Ю. — концепция, обработка и анализ данных, написание и редактирование статьи, обсуждение, выводы; Яковлев М.Ю. — обработка и анализ данных; Фесюн А.Д. — концепция, обсуждение, выводы, участие в одобрении окончательной версии статьи; Яфарова И.Х., Барышева С.А. — сбор и обработка материала; Исаев А.Н., Ершов А.В., Москалев А.А. — интерпретация и обсуждение данных. **Источники финансирования.** Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

**Конфликт интересов.** Гильмутдинова И.Р., Костромина Е.Ю., Яфарова И.Х., Москалев А.А., Исаев А.Н., Ершов А.В., Фесюн А.Д. — обладатели патента RU 2788817 C1 от 24.01.23 «Способ проведения процедур аппаратного плазмафереза с замещением объема циркулирующей плазмы для коррекции биологического возраста у здоровых людей 40–55 лет»; Фесюн А.Д. — и.о. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, президент Национальной ассоциации экспертов по санаторно-курортному лечению, главный редактор журнала «Вестник восстановительной медицины».

**Этическое утверждение.** Авторы заявляют, что все процедуры, использованные в данной статье, соответствуют этическим стандартам учреждений, проводивших исследование, и соответствуют Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России (протокол № 2 от 14.01.2021).

**Доступ к данным.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Ilmira R. Gilmutdinova**, Ph.D. (Med.), Head of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: gilm.ilmira@mail.ru, gilmutdinovair@nmicrk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

**Elena Yu. Kostromina**, Ph.D. (Biol.), Senior Researcher, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: bioimed07@hotmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9728-7938>

**Maxim Yu. Yakovlev**, Dr.Sci. (Med.), Deputy Director for Strategic Development of Medical Activities, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: masdat@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

**Inessa Kh. Yafarova**, Ph.D. (Med.), Transfusiologist, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: yafarovain@rambler.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5719-6089>

**Svetlana A. Barysheva**, Head of the Admitting Department, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: svetlanabarysheva@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4087-1539>

**Anatoliy D. Fesyun**, Dr.Sci. (Med.), Acting Director, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: fad68@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

**Anton V. Ershov**, Dr.Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

E-mail: salavatprof@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

**Andrey N. Isaev**, Ph.D. (Med.), General Director, LLC «ДНКМ».

E-mail: a.n.isaev@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8972-5486>

**Alexey A. Moskalev**, Dr.Sci. (Biol.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Director, Research Institute of Biology of Aging, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod.

E-mail: amoskalev@list.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633>

**Author Contributions.** All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: I.R. Gilmutdinova, E.Yu. Kostromina — concept, data processing and analysis, writing the paper, discussion, conclusions; M.Yu. Yakovlev — data processing and analysis; A.D. Fesyun — concept, discussion, conclusions, participation in the approval of the final version of the paper; I.Kh. Yafarova, S.A. Barysheva — collection and processing of the material; A.V. Ershov, A.N. Isaev, A.A. Moskalev — data interpretation and discussion.

**Funding.** This study was not supported by any external funding.

**Disclosure.** Gilmutdinova I.R., Kostromina E.Yu., Yafarova I.Kh., Moskalev A.A., Isaev A.N., Ershov A.V., Fesyun A.D. own patent RU 2788817 C1 dated 24.01.23 «Method for performing hardware plasmapheresis procedures with circulating plasma volume replacement for correcting biological age in healthy people 40–55 years old». Fesyun A.D. is the Editor-in-Chief of the Journal «Bulletin of Rehabilitation Medicine».

**Ethics Approval.** The authors state that all the procedures used in this paper comply with the ethical standards of the institutions that carried out the study and comply with the Helsinki Declaration as revised in 2013. The study was supported by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Protocol No. 2 dated January 14, 2021).

**Data Access Statement.** The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

## Список литературы / References

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). World Population Prospects 2022: Summary of Results. UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3. Available at: [www.unpopulation.org](http://www.unpopulation.org) (accessed 06.03.2023). <https://population.un.org/wpp/.2022> (accessed 06.03.2023).
2. Childs B.G., Durik M., Baker D.J., van Deursen J.M. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nature Medicine*. 2015; 21(12): 1424–35. <https://doi.org/10.1038/nm.4000>.
3. Guo J., Huang X., Dou L., Yan M., Shen T., Tang W., Li J. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022; 7(1): 391. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>.
4. Zhang L., Pitcher L.E., Yousefzadeh M.J., Niedernhofer L.J., Robbins P.D., Zhu Y. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022; 132(15). <https://doi.org/10.1172/JCI158450>.
5. Rybtsova N., Berezina T., Kagansky A., Rybtsov S. Can Blood-Circulating Factors Unveil and Delay Your Biological Aging? *Biomedicines*. 2020; 8(12). <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120615>.
6. Etienne J., Liu C., Skinner C.M., Conboy M.J., Conboy I.M. Skeletal muscle as an experimental model of choice to study tissue aging and rejuvenation. *Skeletal Muscle*. 2020; 10(1): 4. <https://doi.org/10.1186/s13395-020-0222-1>.
7. Schmidt J.J., Jahn J., Golla P., Hafer C., Kielstein J.T., Kielstein H. Effect of therapeutic plasma exchange on plasma levels and total removal of adipokines and inflammatory markers. *BMC Obesity*. 2015; (2): 37. <https://doi.org/10.1186/s40608-015-0067-z>.
8. Mehdipour M., Mehdipour T., Skinner C.M., Wong N., Liu C., Chen C.C., Jeon O.H., Zuo Y., Conboy M.J., Conboy I.M. Plasma dilution improves cognition and attenuates neuroinflammation in old mice. *GeroScience*. 2021; 43(1): 1–18. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00297-8>.
9. Rebo J., Mehdipour M., Gathwala R., Causey K., Liu Y., Conboy M.J., Conboy I.M. A single heterochronic blood exchange reveals rapid inhibition of multiple tissues by old blood. *Nature Communications*. 2016; (7): 13363. <https://doi.org/10.1038/ncomms13363>.
10. Li X., Zhang J., Sun C., Zhang Y., Cai R., Fu S., Zheng J., Huang D. Application of biological age assessment of Chinese population in potential anti-ageing technology. *Immunity & Ageing*. 2018; (15): 33. <https://doi.org/10.1186/s12979-018-0140-9>.
11. Гильмутдинова И.Р., Ерёмин П.С., Костромина Е.Ю., Марков П.А., Яфарова И.Х., Москалев А.А., Гильмутдинов Р.Г., Исаев А.Н., Ершов А.В., Рачин А.П., Фесюн А.Д. Способ проведения процедур аппаратного плазмафереза с замещением объема циркулирующей плазмы для коррекции биологического возраста у здоровых людей 40–55 лет. Патент на изобретение 2788817 C1, 24.01.2023. Заявка № 2022127799 от 26.10.2022. [Gilmutdinova I.R., Eremin P.S., Kostromina E.Yu., Markov P.A., Yafarova I.Kh., Gilmutdinov R.G., Isaev A.N., Moskalev A.A., Ershov A.V., Rachin A.P., Fesyun A.D. Method for Performing Hardware Plasmapheresis Procedures with Circulating Plasma Volume Replacement for Correcting Biological Age in Healthy People 40–55 Years Old. Patent RF no. 2788817, 2023. (In Russ.)]
12. Gilmutdinova I., Kudryashova I., Kostromina E., Yafarova I., Gilmutdinov R., Kaverina I., Isaev A., Moskalev A. The use of therapeutic plasmapheresis in preventive and sports medicine. *BIO Web of Conferences*. 2022; (48): 01009. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20224801009>.
13. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiological Reviews*. 2019; 99(1): 555–604. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2018>.
14. Whitfield J.B. Gamma glutamyl transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2001; 38(4): 263–355. <https://doi.org/10.1080/20014091084227>.
15. Sumien N., Shetty R.A., Gonzales E.B., Creatine, Creatine Kinase, and Aging, in *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science*, J.R. Harris and V.I. Korolchuk, Editors. Springer Singapore. Singapore. 2018: 145–168.
16. Wu J., Liu X.H., Huang R., Wu H.S., Guo Q.Y., Yi C.Y., Yu X.Q., Yang X. Age differences in associations of serum alkaline phosphatase and mortality among peritoneal dialysis patients. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132(2): 232–236. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000019>.
17. So A., Thorens B. Uric acid transport and disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010; 120(6): 1791–9. <https://doi.org/10.1172/JCI42344>.
18. Mehdipour M., Etienne J., Liu C., Mehdipour T., Kato C., Conboy M., Conboy I., Kiprov D.D. Attenuation of age-elevated blood factors by repositioning plasmapheresis: A novel perspective and approach. *Transfusion and Apheresis Science*. 2021; 60(3): 103162. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103162>.
19. Gilmutdinova I.R., Kudryashova I.S., Kostromina E.Yu., Yakovlev M.Yu., Yafarova I.Kh., Gilmutdinov R.G., Kaverina I.A., Ershov A.V., Isaev A.N., Moskalev A.A. Modern Approaches to Diagnostics and Correction of Aging. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20(6): 96–102. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-96-102> (In Russ.).
20. Ostrakhovitch E.A., Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders. *Ageing Research Reviews*. 2019; (49): 144–164. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.10.010>.
21. Guo S.M., Liu Y.T., He S.R., Wu M.S., Tseng W.T., Wu R.C., Wu I.C. Differential relationship of uric acid to mortality and clinical biomarkers of aging according to grip strength in older adults: a cohort study. *Aging*. 2021; 13(7): 10555–10583. <https://doi.org/10.18632/aging.202820>.