

СЕНОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-7-14

УДК: 616-08-039.71

Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Балашова А.В., Мельницкая А.А., Чуров А.В., Стражеско И.Д.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Институт изучения старения, Москва, Россия.

Резюме

Изучение механизмов старения — одна из важнейших целей современной науки. Благодаря фундаментальным исследованиям накоплен значительный объем данных о процессах, ассоциированных со снижением функциональной способности к регенерации, клеточной пролиферации и устойчивости к неблагоприятным факторам с возрастом. Целями обзора было изучить механизм действия препаратов с сенолитической активностью, определить основные мишени их воздействия на клеточном уровне, а также оценить перспективы их клинического применения. Актуальность данной темы подтверждается растущим числом клинических испытаний сенолитиков, многие из которых имеют неоднозначные результаты и требуют дальнейшего анализа и устранения выявленных сложностей и недостатков. Нами проведен обзор литературы на платформах Pubmed и Scopus за последние 10 лет с целью поиска информации о механизмах сенотерапии и возможности применения сенолитиков в клинической медицине. Основное внимание было сосредоточено на тех сенолитических препаратах, которые использовались в клинических исследованиях.

Ключевые слова: геропротекторы; клеточное старение; сенолитики; механизмы старения; SASP.

Для цитирования: Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Балашова А.В., Мельницкая А.А., Чуров А.В., Стражеско И.Д. Сенолитические препараты: возможность применения в клинической практике. *Проблемы геронауки*. 2023; 1: 7–14. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-7-14

SENOLYTIC DRUGS: IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE

Ilyushchenko A.K., Matchekhina L.V., Tkacheva O.N., Balashova A.V., Melnitskaia A.A., Churov A.V., Strazhesko I.D.

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, The Institute for Aging Research, Moscow, Russia

Abstract

The aging mechanisms study is one of the most important aims in the field of geroscience and clinical medicine. There has been a wide range of fundamental research data accumulated on this matter. The processes associated with regeneration capability decrease, age-related decline of cell proliferation and resilience are highlighted in vitro studies, as well as on animal models, but their translation into clinical practice has not been carried out yet. Our aim was to study the most important mechanisms of aging and the ways of influencing on them with geroprotective technologies, such as senolytic medications. The relevance of this topic is confirmed by increasing number of launched clinical trials, but their results are often ambiguous and require further analysis and elimination of the identified difficulties and shortcomings. We have searched and analysed the literature over the past 10 years using Pubmed and Scopus, in order to find information about the main mechanisms of aging, and possible use of geroprotective medications in clinical practice.

Keywords: geroprotectors; cellular senescence; senolytics; aging mechanisms; SASP.

For citation: Anna K. Ilyushchenko, Liubov V. Macthekhina, Olga N. Tkacheva, Anastasiya V. Balashova, Aleksandra A. Melnitskaia, Alexey V. Churov, Irina D. Strazhesko. Senolytic drugs: implications for clinical practice. *Problems of Geroscience*. 2023; 1: 7–14. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-7-14

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

SASP (senescence-associated secretory phenotype) — секреторный фенотип, ассоциированный со старением

TNF- α (ФНО- α) — фактор некроза опухоли
 α AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа

EGFR (epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста

MMP (matrix metalloproteinases) — матриксные металлопротеиназы

mTOR (mammalian target of rapamycin) — механическая мишень рапамицина

SASP (senescence-associated secretory phenotype) — секреторный фенотип, ассоциированный со старением

TGF- β (transforming growth factor- β) — трансформирующий фактор роста β VEGF (Vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов

p21CIP1 — ингибитор циклинзависимой киназы

SAHF (Senescence-associated heterochromatin foci) — гетерохроматиновые очаги, ассоциированные со старением

P53 — транскрипционный фактор, опухолевый супрессор

FOXO — транскрипционный фактор семейства Forkhead подкласса O PI3K — фермент фосфоинозитид-3-киназа

EGF — эпидермальный фактор роста

JAK — цитоплазматические белки семейства янус-киназ

STAT — семейство сигнальных белков, регулирующих транскрипцию

NF- κ B — универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла

Bcl2 и BclX — антиапоптотические белки

AKT (also known as protein kinase B (PKB) — протеинкиназа

ATM (ataxia telangiectasia mutated) — сигнальные киназы DDR

ATR (Ataxia telangiectasia and Rad3 related) — сигнальная киназа DDR

CFS (cytosolic chromatin fragments) — цитозольные фрагменты хроматина

DDR (DNA damage response) — ответная реакция ДНК на повреждение

HSF-1 (heat shock transcription factor 1) — белки теплового шока

IL-6, IL-1 α — провоспалительные интерлейкины

INK4/ARF — генный локус INK4/ARF, кодирует ключевые эффекторы остановки клеточного роста (p15INK4B, p16 и ARF)

MCP1 (= CCL2) — monocyte chemoattractant protein 1

MDC1 — медиатор повреждения ДНК

NRF2 — Nuclear factor-E2-related factor 2

p16INK4a — онкосупрессор
p21CIP1 — ингибитор циклинзависимой киназы
Rb (retinoblastoma protein) — белок супрессора
опухоли
СК — сенесцентные клетки

ВВЕДЕНИЕ

К 2050 году каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет, а число людей старше 80 по сравнению с 2019 годом утроится [1]. Вместе со старением населения растет и бремя возраст-ассоциированных заболеваний, что становится общемировой проблемой, требующей существенных затрат в экономике и здравоохранении.

Предотвращение начала возраст-ассоциированных заболеваний позволит снизить бремя демографического старения. Препараты, с использованием которых возможно замедлять процессы старения, можно считать геропротекторами, перевод термина «геропротектор» — «защищающий от старения» [2]. На сегодняшний день описано около 200 веществ растительного происхождения или синтезированных искусственно, показавших способность замедлять процессы старения или увеличивать продолжительность жизни. Однако их внедрение в клиническую практику сталкивается с серьезным препятствием, на данный момент не подтверждена безопасность и клиническая эффективность таких соединений.

К потенциальным геропротекторам выдвигаются определенные критерии [2]:

- должны увеличивать продолжительность жизни животных моделей в лабораторных условиях;
- воздействуют на механизмы старения, что подтверждается изменениями в уровне соответствующих биомаркеров (изменение их значения до уровней, соответствующих более молодому возрасту, или снижении темпа изменений биомаркеров при старении);
- их терапевтическая доза должна быть значимо ниже токсической;
- должны обладать минимальными побочными эффектами;
- при применении геропротекторов должно улучшаться качество жизни (физическое, ментальное, эмоциональное состояние);
- должны замедлять развитие или прогрессирование одного или нескольких возраст-ассоциированных заболеваний.

В данной статье мы рассмотрим фармакологические способы влияния на длительность и качество жизни с использованием препаратов сенолитиков. Но прежде рассмотрим механизмы, приводящие к накоплению сенесцентных клеток и развитию секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP).

РОЛЬ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ SASP

Сенесцентные клетки (СК) имеют ряд морфологических, биохимических и функциональных

особенностей, но ключевая их особенность — устойчивость к индукторам апоптоза [3, 4]. На сегодняшний день описано 6 основных сигнальных путей, благодаря которым СК избегают апоптоза (senescent cell antiapoptotic pathways (SCAPs) [5]:

- путь семейства Bcl-2,
- путь PI3k/Akt,
- путь p53/p21,
- путь HIF-1 α ,
- путь Hsp90
- путь эфринов/ зависимых рецепторов/ тирозинкиназ.

Разные типы клеток избирают разные пути избегания. Каждый из этих путей — потенциальный ключ к восстановлению чувствительности клеток к индукторам апоптоза, а значит, уменьшению SASP.

Накопление СК само по себе может приводить к нарушению тканевого гомеостаза, что способствует развитию возраст-ассоциированных состояний и заболеваний. Кроме того, некоторые СК остаются не просто метаболически активными, но приобретают определенный секреторный фенотип, ассоциированный со старением, который заключается в образовании провоспалительных молекул и веществ, участвующих в деградации межклеточного матрикса. Такой фенотип формируется у 30–70% СК [4, 6]. Формирование секреторного фенотипа, ассоциированного со старением, можно разделить на два этапа.

На раннем этапе СК синтезируют трансформирующий фактор роста β (TGF- β), который контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку, и, с одной стороны, путем аутокринного воздействия препятствует апоптозу, а с другой — через паракринное воздействие влияет на несенесцентные клетки и клетки иммунной системы, блокируя активацию лимфоцитов и макрофагов [7, 8, 9].

Если СК вовремя не удаляются иммунной системой, SASP переходит на следующий, так называемый поздний этап, который сопровождается повышением активности двух факторов транскрипции: NF- κ B и CCAAT/ энхансер-связывающего белка β (C/EBP β). На этом этапе СК начинают секретировать провоспалительные и проапоптотические цитокины (интерлейкины (ИЛ) 1 α , 6, 7 и 8 типов, ФНО- α , хемокины, матриксные металлопротеиназы (ММП) 3, 9 и 12 типов, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие факторы, вызывающие некроз тканей, системное воспаление, дисфункцию стволовых клеток и их предшественников, фиброз и распространение сенесценции на здоровые клетки [10].

СЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Старение и развитие возраст-ассоциированных заболеваний во многом связано с накоплением сенесцентных клеток в тканях [11, 12]. Как увеличение числа СК, так и эффекты, ассоциированные с SASP, приводят к изменениям в различных органах и системах, которые наиболее ярко проявляются в изменениях

Таблица 1.

Классы сенолитических препаратов

Класс сенолитических препаратов	Представители
Ингибиторы семейства BCL-2	ABT-263 (навитоклакс), A-1331852, A-1155463, дазатиниб и кверцетин
Ингибиторы белка теплового шока HSP90	17-DMAG (альвеспимицин), гелданамицин, 17-AAG (танеспимицин), ганетеспиб
Соединения, влияющие на онкосупрессоры p53/ p21	FOXO4-DRI, физетин
Натуральные продукты и их аналоги	О-ванилин, пиперлонгумин, GL-V9
Сердечные гликозиды	Просцилларидин А, убаин, квабегенин (Ouabagenin), дигоксин, буфалин, к-строфантин, строфантин
Пролекарства, модифицированные галактозой	SSK1, пролекарство А (JHB75B), Nav-Gal, 5FURGa
Протеолиз-таргетированные химеры	Для их обозначения используется аббревиатура PROTACs, к ним относятся молекулы PZ15227, ARV825

гормонально-метаболического статуса, — к увеличению процента жировой ткани и размера адипоцитов, развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета [13]. Сенолитическая терапия у мышей с избытком жировой ткани уменьшала иммунную деструкцию β -клеток, что приводило к улучшению секреции инсулина [14]. Также были установлены такие эффекты применения сенолитических препаратов на экспериментальных животных моделях, как улучшение функции почек, замедление процессов развития фиброза в сердце и легких, дегенерации межпозвоночных дисков и нейродегенерации [15].

В настоящее время известно о двух классах сенолитических препаратов, направленных на регуляцию сенесценции, — сенолитики и сеноморфы. Первые — сенолитики, на которых будет сосредоточено внимание в данной статье, — обладают способностью к уничтожению сенесцентных клеток, как правило, за счет ингибирования ключевых ферментов, препятствующих развитию апоптоза. Сенолитики стали первыми сенолитическими препаратами, большинство из которых вызывает апоптоз стареющей клетки за счет воздействия на ключевые ферменты клеточного цикла [16]. Среди этих ферментов белки семейства p53, p21, BCL-2, AKT, PI3K, FOXO4 и другие.

Доклинические исследования с использованием сенолитических препаратов показывают многообещающие результаты в нескольких доклинических моделях старения и болезней. Ранние клинические испытания с использованием комбинации сенолитиков дазатиниб и кверцетин и других сенолитиков, включая флавоноиды, физетин и ингибиторы BCL-xL, иллюстрируют потенциал данного вида сенолитического воздействия [17].

Вторые — сеноморфы (сеностатики) — вызывают сеностаз, то есть тормозят активность сенесцентных клеток преимущественно за счет подавления SASP, не уничтожая сами клетки [18, 19]. Механизм действия сеноморфов направлен на воздействие на сигнальные пути (p38MAPK, PI3k/Akt, mTOR и JAK/-STAT) и факторы транскрипции (NF- κ B, C/

EBP β и STAT3). Применение сеноморфов не подразумевает удаление сенесцентных клеток, а значит, для поддержания их эффективности необходимо постоянное использование. На первый взгляд, сеноморфы могут показаться более безопасной терапией, однако их постоянное применение может нарушать физиологическую функцию сенесцентных клеток, например, в процессах пролиферации и репарации [20].

НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТЫ- СЕНОЛИТИКИ

В настоящее время сообщается о семи основных группах сенолитических препаратов, которые представлены в таблице 1 [18, 21, 22].

В данной статье мы сосредоточим внимание на тех сенолитических препаратах, которые использовались в клинических испытаниях или снижали SASP в клетках человека в экспериментальных моделях, что обуславливает перспективность их внедрения в клиническую практику.

Одними из первых препаратов, для которых была доказана сенолитическая активность, стала комбинация препаратов дазатиниба и кверцетина (D + Q). Комбинированное воздействие в животных моделях и моделях *in vitro* ингибитором тирозинкиназы дазатинибом и природным флавоноидом кверцетином приводило к уничтожению сенесцентных клеток путем запуска механизма апоптоза [23]. Применение данной комбинации одобрено FDA с 2006 года, первыми клиническими исследованиями было использование в терапии пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [24]. По результатам эффект терапии D + Q заключался в улучшении показателей физической активности (скорости и дистанции ходьбы). Тем не менее при длительном применении возможны негативные эффекты, проявляющиеся в нарушении гемопоеза, ухудшении течения сердечно-сосудистых заболеваний. Способом устранения эффектов постоянной сенолитической терапии может стать курсовое

применение, поскольку для накопления сенесцентных клеток требуется около 2–6 недель. В настоящий момент терапия дазатинибом и кверцетином была использована в терапии таких возраст-ассоциированных заболеваний, как сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, хроническая почечная недостаточность, дегенеративно-дистрофические заболевания [25, 26]. Однако не все исследования продемонстрировали клиническую эффективность комбинации препаратов, например, комбинация в максимальной дозе не позволяла удалять сенесцентные клетки на мышинных моделях при гепатоцеллюлярной карциноме [27]. Кроме того, спектр побочных эффектов (развитие инфекционных заболеваний и нарушения со стороны системы кроветворения) не позволяют на данный момент считать D + Q оптимальным вариантом.

ABT-263 (навитоклакс)

Сенолитик ABT-263, или навитоклакс (рисунок 1), проявляет свои эффекты за счет ингибирования белков семейства BCL: Bcl-xl, Bcl-2, and Bcl-w [28]. Навитоклакс специфично воздействует только на сенесцентные клетки.

В исследовании Yi Zhu сообщалось, что сенолитический эффект ABT-263 был продемонстрирован на эпителиальных клетках пупочной вены человека и фибробластах легких человека, в которых процесс сенесценции был индуцирован облучением [29]. Навитоклакс добавляли к терапии руксолитинибом (ингибитор JAK/STAT) у пациентов с субоптимальным ответом или прогрессированием миелофиброза при монотерапии руксолитинибом, данная комбинация оказалась эффективна [30]. Однако в настоящее время навитоклакс имеет ограниченные возможности в клинической медицине в связи с побочными эффектами в виде тромбоцитопении и нейтропении [31, 32]. Необходим тщательный контроль эффективности и безопасности препарата и определение областей клинической медицины, в которых его применение будет оправдано. Побочные эффекты навитоклакса обусловлены гибелью нейтрофилов, тромбоцитов, которая вызывает опасные для жизни нарушения (тромбоцито- и нейтропению).

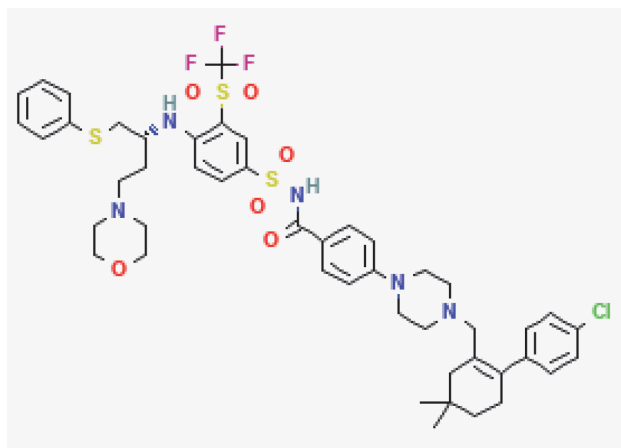


Рисунок 1. Химическая структура навитоклакса [33]

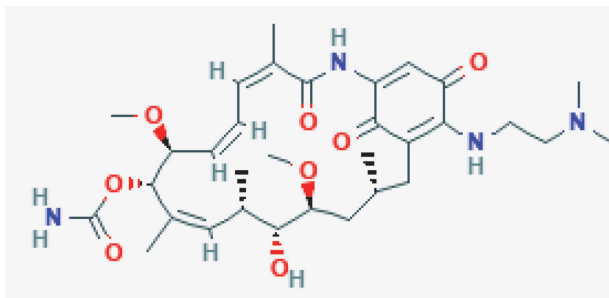


Рисунок 2. Химическая структура 17-DMAG [37]

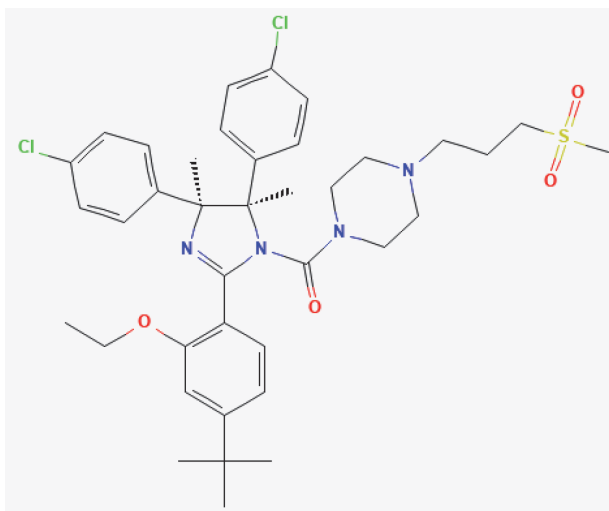


Рисунок 3. Химическая структура RG-7112 [41]

17-DMAG (альвеспимицин)

Белки теплового шока 90 (HSP90) управляют стабилизацией и деградацией белков, участвующих в процессах пролиферации. К группе ингибиторов белков теплового шока относится сенолитический препарат 17-DMAG (альвеспимицин, рисунок 2) [34]. Механизм действия ингибиторов HSP90 заключается в нарушении взаимодействия HSP90 с многофункциональной сигнальной молекулой АКТ, что приводит к дестабилизации активной фосфорилированной формы АКТ и в итоге вызывает апоптоз стареющих клеток [35].

Сенолитик 17-DMAG продемонстрировал влияние на несколько типов сенесцентных клеток. В частности, в работе Heike Fuhrmann-Stroissnigg альвеспимицин снижал количество сенесцентных фибробластов человека [36]. В исследование включили первичные миофибробласты и первичные фибробласты легких, в которых старение было вызвано обработкой этопозидом и ассоциированным с этим укорочением теломер. Исследование также продемонстрировало, что после применения ингибитора HSP90 другие маркеры клеточного старения, включая регулятор клеточного цикла p16INK4A и факторы SASP, такие как IL-6 и γ H2AX, были значительно снижены. Тем не менее на данный момент препарат используется только в терапии онкологических заболеваний (хронического лимфолейкоза, различных типов лимфом), высокая токсичность и плохая переносимость ограничивают использование препарата в клинической практике.

RG-7112 (RO5045337)

Сенолитик RG-7112 (RO5045337, рисунок 3) представляет собой низкомолекулярный ингибитор взаимодействия MDM2/p53, который используется для восстановления активности онкосупрессора p53. В 2020 году было опубликовано исследование, в котором сенолитик RG-7112 применялся на моделях межпозвоночного диска человека [38]. Было доказано, что препарат способен избирательно убивать стареющие клетки межпозвоночного диска и ингибировать факторы SASP, включая IFN- γ , IL-6 и CCL24. Авторы работы подтвердили, что терапия сенолитиком RG-7112 специфически нацелена на стареющие фибробласты за счет увеличения активности каспазы-3, которая является эффекторной каспазой семейства цистеиновых протеаз (каспаз), запускает процессы апоптоза и увеличивает их активность [39]. Клинические испытания RG-7112 для лечения рака были ограничены высокой частотой гематологической токсичности [40].

Хотя препарат обладает доказанной сенолитической активностью, на данный момент выраженность побочных эффектов останавливает возможность дальнейшего изучения в клинических исследованиях.

Физетин

Физетин (рисунок 4) — природный флавоноид, который содержится во многих фруктах (яблоках, хурме, винограде, клубнике), овощах (луке, огурцах), цветах и чае. Это природное полифенольное соединение способно оказывать влияние на несколько молекулярных мишеней и сигнальных путей, включая BCL-2, PI3K/AKT, p53, NF- κ B и другие. Благодаря своей гидрофобности физетин может проникать через клеточные мембраны и накапливаться внутри клеток, оказывая антиоксидантное действие [42].

Физетин может избирательно вызывать апоптоз некоторых типов сенесцентных клеток. Например, Yi Zhu с соавт. (2017) продемонстрировали, что физетин снижает жизнеспособность и количество сенесцентных клеток пупочной вены человека (HUVEC), в которых процесс старения индуцирован облучением [43]. К примеру, он не вызывает апоптоз пролиферирующих HUVEC, а также не оказывает сенолитического эффекта в сенесцентных клетках фибробластов легких человека или несостаренных первичных преадипоцитах человека [44]. В настоящий момент запущено исследование эффективности использования физетина в терапии SARS-CoV-2 у пожилых пациентов [45].

Пролекарства — специфичная терапия сенесцентных клеток с целью улучшения фармакокинетических свойств

Пролекарства являются модифицированными химическими производными, синтезированными из уже известных препаратов с целью таргетного воздействия и активации в определенных условиях. Активностью обладают метаболиты, в которые трансформируются пролекарства. Преимуществом данного воздействия является улучшение фармакокинетики

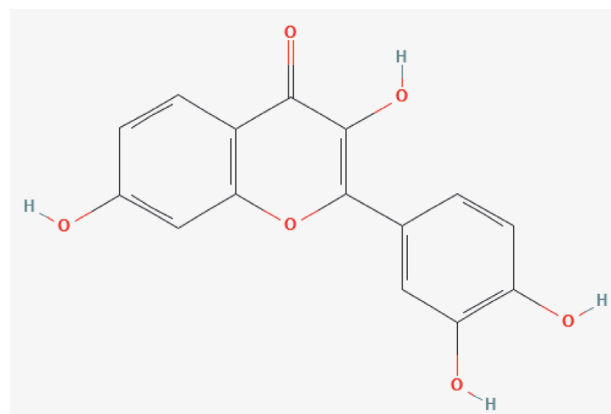


Рисунок 4. Химическая структура физетина [46]

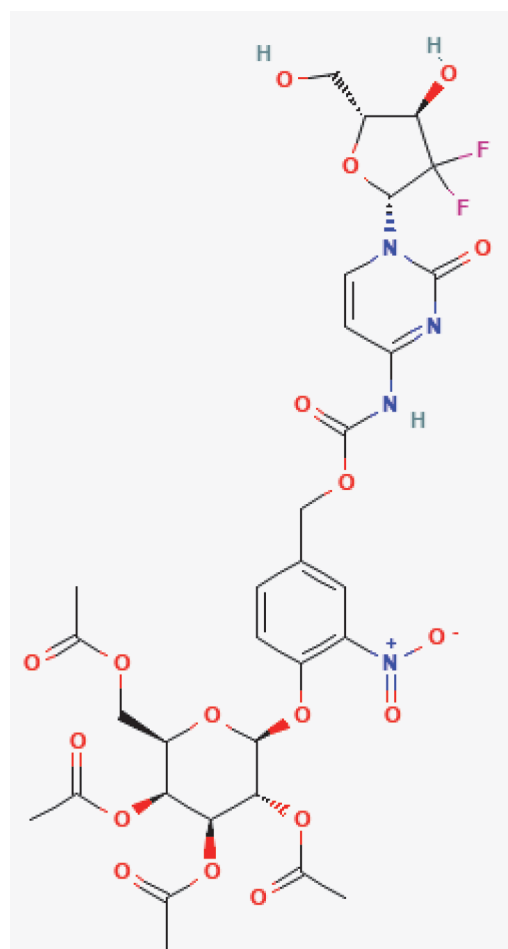


Рисунок 5. Химическая структура SSK1 [51]

и фармакодинамики, а также уменьшение выраженности системного негативного влияния и побочных эффектов. Основной стратегией синтеза пролекарств с сенолитической активностью стал выбор высокоспецифичного маркера старения и определение подходящего сильнодействующего препарата для эффективного уничтожения стареющих клеток. В качестве мишени пролекарства была выбрана ферментативная активность белка бета-галактозидазы (β -gal). Выбран химиотерапевтический препарат гемцитабин. Пролекарство SSK1 (senescence-specific killing compound, рисунок 5) под действием лизосомальной β -галактозидазы расщепляется до гемцитабина [47]. Гемцитабин активирует

белок p38, вызывая апоптоз в непролиферирующих сенесцентных клетках, может элиминировать стареющие клетки, вызывая повреждение митохондриальной ДНК. Однако формула пролекарства в виде SSK1 позволяет избирательно высвобождаться и уничтожать именно сенесцентные клетки в различных моделях [48]. В 2020 году в исследовании Cai была продемонстрирована способность SSK1 к таргетному уничтожению стареющих клеток как в мышинных моделях, так и в моделях клеточных культур человека (фибробластах и эндотелиальных клетках пупочной вены) [49]. Результаты исследования продемонстрировали, что SSK1 обладает более высокой специфичностью и способностью устранять стареющие клетки, по сравнению с навитоклаксом, менее токсично, чем комбинация дазатиниба с кверцетином, и оказывает более сильный сенолитический эффект по сравнению с флавоноидом физетином. Эти результаты исследований подчеркивают преимущество пролекарственной стратегии перед классическими сенолитиками. Специфичность действия SSK1 относительно других сенолитических препаратов подтверждена в экспериментальных моделях, но результатов клинических испытаний на данный момент нет [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клетки, подвергающиеся старению, демонстрируют значительные изменения в своем секретоми и проявляют гиперсекреторный фенотип, называемый секреторным фенотипом, ассоциированным со старением (SASP), который играет ключевую роль в развитии возраст-ассоциированных заболеваний.

На различных клеточных культурах человека и животных моделях было продемонстрировано, что сенолитические препараты эффективны в уничтожении сенесцентных клеток и подавлении SASP, однако остается открытым вопрос, является ли применение сенолитиков лучшим вариантом управления сенесценцией. В доказательство этому можно привести тот факт, что сенесцентные клетки, помимо своего вклада в развитие возраст-ассоциированных заболеваний, играют не последнюю роль в регенерации тканей, регуляции процессов онкогенеза. Следовательно, важно не просто добиться элиминации стареющих клеток, но и соблюдать баланс, сохраняя жизненно необходимое количество сенесцентных клеток в организме.

Выявленные на сегодняшний день сенотерапевтические средства, вероятно, являются недостаточно эффективными и безопасными. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение существующих препаратов и идентификация новых сенотерапевтических средств, в том числе создание пролекарств на основе уже известных сенолитиков. Ряд исследований позволяет предполагать, что сеноморфы, которые ослабляют процессы SASP, не приводя к гибели сенесцентных клеток, могут стать более перспективными препаратами в сравнении с сенолитиками, но их эффективность в клинических исследованиях еще требует подтверждения. Другим потенциальным способом эффективного управления процессом сенесценции может стать

курсовое применение сенолитиков и их комбинация с сеноморфными препаратами.

Источник финансирования. Финансирование осуществлялось по программе «Приоритет-2030».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dobrokhele VG. When Society Ages. *Her Russ Acad Sci.* 2021;91(5):587-592. DOI:10.1134/S1019331621050026
2. Moskalev A, Chernyagina E, Kudryavtseva A, Shaposhnikov M. Geroprotectors: A Unified Concept and Screening Approaches. *Aging Dis.* 2017 May 2;8(3):354-363. DOI: 10.14336/AD.2016.1022. PMID: 28580190; PMCID: PMC5440114.
3. Lagoutzi SM, Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med.* 2021 Aug 1;171:169-190. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003. Epub 2021 May 12. PMID: 33989756.
4. Tchkonja T, Palmer AK, Kirkland JL. New Horizons: Novel Approaches to Enhance Healthspan Through Targeting Cellular Senescence and Related Aging Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106(3):e1481-e1487. DOI: 10.1210/clinem/dgaa728
5. Kirkland, James & Tchkonja, Tamara & Zhu, Yi & Niedernhofer, Laura & Robbins, Paul. (2017). The Clinical Potential of Senolytic Drugs. *Journal of the American Geriatrics Society.* 65. 10.1111/jgs.14969
6. Roger L, Tomas F, Gire V. Mechanisms and Regulation of Cellular Senescence. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):13173. Published 2021 Dec 6. DOI:10.3390/ijms222313173
7. Prieto LI, Baker DJ. Cellular Senescence and the Immune System in Cancer. *Gerontology.* 2019;65(5):505-512. DOI:10.1159/000500683
8. Chandra A, Rajawat J. Skeletal Aging and Osteoporosis: Mechanisms and Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3553. Published 2021 Mar 29. DOI:10.3390/ijms22073553
9. Almeida MI, Silva AM, Vasconcelos DM, et al. miR-195 in human primary mesenchymal stromal/stem cells regulates proliferation, osteogenesis and paracrine effect on angiogenesis. *Oncotarget.* 2016;7(1):7-22. DOI:10.18632/oncotarget.6589
10. Kudlova N, De Sanctis JB, Hajdich M. Cellular Senescence: Molecular Targets, Biomarkers, and Senolytic Drugs. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4168. Published 2022 Apr 10. DOI:10.3390/ijms23084168
11. Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(5):263-275. DOI:10.1038/s41574-020-0335-y
12. Amaya-Montoya M, Pérez-Londoño A, Guatibonza-García V, Vargas-Villanueva A, Mendivil CO. Cellular Senescence as a Therapeutic Target for Age-Related Diseases: A Review. *Adv Ther.* 2020;37(4):1407-1424. DOI:10.1007/s12325-020-01287-0
13. Meijnikman A.S., van Olden C.C., Aydin O., Herrema H., Kaminska D., Lappa D., et al. Hyperinsulinemia is highly associated with markers of hepatocytic senescence in two independent cohorts. *Diabetes.* 2022;71(9):1929-1936.
14. Wang L., Wang B., Gasek N.S., Zhou Y., Cohn R.L., Martin D.E., et al. Targeting p21(Cip1) highly expressing cells in adipose tissue alleviates insulin resistance in obesity. *Cell Metabolism.* 2022;34(1):186.
15. Palmer AK, Tchkonja T, Kirkland JL. Targeting cellular senescence in metabolic disease. *Mol Metab.* 2022;66:101601. DOI:10.1016/j.molmet.2022.101601

16. Elsallabi O, Patruno A, Pesce M, Cataldi A, Carradori S, Gallorini M. Fisetin as a Senotherapeutic Agent: Biopharmaceutical Properties and Crosstalk between Cell Senescence and Neuroprotection. *Molecules*. 2022;27(3):738. Published 2022 Jan 23. DOI:10.3390/molecules27030738
17. Englund DA, Zhang X, Aversa Z, LeBrasseur NK. Skeletal muscle aging, cellular senescence, and senotherapeutics: Current knowledge and future directions. *Mech Ageing Dev*. 2021;200:111595. DOI:10.1016/j.mad.2021.111595
18. Partridge, L., Fuentealba, M. & Kennedy, B.K. The quest to slow ageing through drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 19, 513–532 (2020). DOI:10.1038/s41573-020-0067-7
19. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):6492–6510. DOI:10.18632/aging.102988
20. Zhang L, Pitcher LE, Prahalad V, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics [published online ahead of print, 2022 Jan 11]. *FEBS J*. 2022;10.1111/febs.16350. DOI:10.1111/febs.16350
21. Niedernhofer, L., Robbins, P. Senotherapeutics for healthy ageing. *Nat Rev Drug Discov* 17, 377 (2018). DOI:10.1038/nrd.2018.44
22. Carreno G, Guiho R, Martinez-Barbera JP. Cell senescence in neuropathology: A focus on neurodegeneration and tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(3):359–378. DOI:10.1111/nan.12689
23. Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14(4):644–658. DOI:10.1111/ace.12344
24. Justice J. N. et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study // *EBioMedicine*. — 2019. — T. 40. — С. 554–563.
25. Shao Z, Wang B, Shi Y, et al. Senolytic agent Quercetin ameliorates intervertebral disc degeneration via the Nrf2/NF- κ B axis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(3):413–422. DOI:10.1016/j.joca.2020.11.006
26. Song S, Tchkonja T, Jiang J, Kirkland JL, Sun Y. Targeting Senescent Cells for a Healthier Aging: Challenges and Opportunities. *Adv Sci (Weinh)*. 2020 Oct 19;7(23):2002611. DOI: 10.1002/advs.202002611. PMID: 33304768; PMCID: PMC7709980.
27. Kovacicova K, Skolnaja M, Heinmaa M, et al. Senolytic Cocktail Dasatinib+Quercetin (D+Q) Does Not Enhance the Efficacy of Senescence-Inducing Chemotherapy in Liver Cancer. *Front Oncol*. 2018;8:459. Published 2018 Oct 30. DOI:10.3389/fonc.2018.00459
28. Chang J, Wang Y, Shao L, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med*. 2016;22(1):78–83. DOI:10.1038/nm.4010
29. Zhu Y, Tchkonja T, Fuhrmann-Stroissnigg H, et al. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. *Aging Cell*. 2016;15(3):428–435. DOI:10.1111/ace.12445
30. Harrison CN, Garcia JS, Somervaille TCP, Foran JM, Verstovsek S, Jamieson C, Mesa R, Ritchie EK, Tantravahi SK, Vachhani P, O'Connell CL, Komrokji RS, Harb J, Hutt JE, Holes L, Masud AA, Nuthalapati S, Potluri J, Pemmaraju N. Addition of Navitoclax to Ongoing Ruxolitinib Therapy for Patients With Myelofibrosis With Progression or Suboptimal Response: Phase II Safety and Efficacy. *J Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1671–1680. DOI: 10.1200/JCO.21.02188. PMID: 35180010; PMCID: PMC9113204.
31. Tse C., Shoemaker A.R., Adickes J., Anderson M.G., Chen J., Jin S. ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor. *Cancer Res*. 2008;68(9):3421–3428.
32. Schoenwaelder SM, Jarman KE, Gardiner EE, et al. Bcl-xL-inhibitory BH3 mimetics can induce a transient thrombocytopathy that undermines the hemostatic function of platelets. *Blood*. 2011;118(6):1663–1674. DOI:10.1182/blood-2011-04-347849
33. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 24978538, Navitoclax. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Navitoclax>. Accessed May 23, 2023.
34. Qi J., Liu Y., Yang P., et al. Heat shock protein 90 inhibition by 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin protects blood-brain barrier integrity in cerebral ischemic stroke. *American Journal of Translational Research*. 2015;7(10):1826–1837
35. Vannas C, Andersson L, Dolatabadi S, et al. Different HSP90 Inhibitors Exert Divergent Effect on Myxoid Liposarcoma In Vitro and In Vivo. *Biomedicine*. 2022;10(3):624. Published 2022 Mar 7. DOI:10.3390/biomedicine10030624
36. Fuhrmann-Stroissnigg, H., Ling, Y.Y., Zhao, J. et al. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nat Commun* 8, 422 (2017). DOI:10.1038/s41467-017-00314-z
37. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 53316138, 17-Dmag. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/17-Dmag>. Accessed May 23, 2023.
38. Cherif H, Bisson DG, Mannarino M, Rabau O, Ouellet JA, Haglund L. Senotherapeutic drugs for human intervertebral disc degeneration and low back pain. *Elife*. 2020;9:e54693. Published 2020 Aug 21. DOI:10.7554/eLife.54693
39. Дятлова А. С., Дудков А., Линькова Н. С. и др. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. // *Успехи Современной Биологии* 2018, №2, С. 126–137 [Dyatlova AS, Dudkov A, Lin'kova NS et al. Molekulyarnye markery kaspaza-zavisimogo mitokhondrial'nogo apoptoza: rol' v razvitii patologii i v protsessakh kletochного stareniya. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* 2018;(2): 126–137 in RUSS] DOI:10.7868/s0042132418020023
40. Ray-Coquard I, Blay JY, Italiano A, et al. Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified, well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: an exploratory proof-of-mechanism study. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1133–1140. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70474-6
41. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 57406853. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/rg7112>. Accessed May 23, 2023.
42. Ishige K, Schubert D, Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radic Biol Med*. 2001;30(4):433–446. DOI:10.1016/s0891-5849(00)00498-6
43. Zhu Y, Doornebal EJ, Pirtskhalava T, et al. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(3):955–963. DOI:10.18632/aging.101202
44. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*. 2014;31(6):722–733. DOI:10.1016/j.devcel.2014.11.012
45. COVID-FISETIN: Pilot in SARS-CoV-2 of Fisetin to Alleviate Dysfunction and Inflammation. [Электронный ресурс]. [дата обращения 09.04.2023]. URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04476953>
46. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5281614, Fisetin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fisetin>. Accessed May 23, 2023.
47. Valieva Y, Ivanova E, Fayzullin A, Kurkov A, Igrunkova A. Senescence-Associated β -Galactosidase Detection in Pathology. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2309. Published 2022 Sep 25. DOI:10.3390/diagnostics12102309
48. Shivarathri R, Jenull S, Stoiber A, et al. The Two-Component Response Regulator Ssk1 and the Mitogen-Activated Protein Kinase Hog1 Control Antifungal Drug Resistance and Cell Wall Architecture of *Candida auris*. *mSphere*. 2020;5(5):e00973-20. Published 2020 Oct 14. DOI:10.1128/mSphere.00973-20
49. Cai, Y., Zhou, H., Zhu, Y. et al. Elimination of senescent cells by β -galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice. *Cell Res* 30, 574–589 (2020). DOI:10.1038/s41422-020-0314-9
50. Jiang KX, Liu QQ, Bai N, Zhu MC, Zhang KQ, Yang JK. AoSsk1, a Response Regulator Required for Mycelial Growth and Development, Stress Responses, Trap Formation, and the Secondary Metabolism in *Arthrotrichia oligospora*. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(3):260. Published 2022 Mar 3. DOI:10.3390/jof8030260
51. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 162642741. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/162642741>. Accessed May 24, 2023.