

УДК 616-092

Сенолитики

Пальцын А.А.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Клеточное старение – главная причина возрастных хронических болезней и основной массы morbidity, mortality, and health care expenses. Specific features of senescent cells, such as loss of proliferative capacity, increased secretion of proinflammatory cytokines, chemokines, proteolytic factors, and extracellular matrix proteases, together create the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Content of such cells increases with age to break the physiological regeneration of tissues, which turns into the pandemics of modern humanity, including atherosclerosis, other cardiovascular diseases, diabetes, cancer, inflammatory lung diseases, cognitive disorders, sarcopenia, osteoporosis, etc. Aging cells, like cancerous cells, are relatively resistant to apoptosis. A recent prospect in medicine, the therapy with senolytic drugs that promote apoptosis, is based on overcoming this feature. By present, already numerous experimental studies have shown that senolytics can improve almost all indexes of health and increase duration of both chronological and physically active life of mice. Clinical studies in this field as yet are scarce and modest in terms of the number and significance of studied parameters. However, some of the studies have reported favorable results of using the senolytics.

Ключевые слова: старение; апоптоз; сенолитики; старые клетки; возрастные болезни; старческий секреторный фенотип.

Для цитирования: Пальцын А.А. Сенолитики. Патогенез. 2019; 17(4): 78-84

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.04.78-84

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 18.09.2019

Senolytics

Paltsyn A.A.^{1,2}

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education,

Barrikadnaya Str. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

Cell aging is the major cause of age-related chronic diseases and most of morbidity, mortality, and health care expenses. Specific features of senescent cells, such as loss of proliferative capacity, increased secretion of proinflammatory cytokines, chemokines, proteolytic factors, and extracellular matrix proteases, together create the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Content of such cells increases with age to break the physiological regeneration of tissues, which turns into the pandemics of modern humanity, including atherosclerosis, other cardiovascular diseases, diabetes, cancer, inflammatory lung diseases, cognitive disorders, sarcopenia, osteoporosis, etc. Aging cells, like cancerous cells, are relatively resistant to apoptosis. A recent prospect in medicine, the therapy with senolytic drugs that promote apoptosis, is based on overcoming this feature. By present, already numerous experimental studies have shown that senolytics can improve almost all indexes of health and increase duration of both chronological and physically active life of mice. Clinical studies in this field as yet are scarce and modest in terms of the number and significance of studied parameters. However, some of the studies have reported favorable results of using the senolytics.

Keywords: aging; apoptosis; senolytics; aged cells; age-related diseases; senescence-associated secretory phenotype.

For citation: Paltsyn A.A. [Senolytics]. Patogenez. [Pathogenesis]. 2019; 17(4): 78-84 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.04.78-84

For correspondence: Paltsyn Alexander Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 18.09.2019

В XX веке существенно увеличилась средняя продолжительность жизни и, как следствие, число людей на Земле. Одна из причин такой ситуации – успехи медицины. Этот факт, ещё несколько лет назад, расцениваемый как безусловно положительный, сегодня уже не воспринимается однозначно-оптимистично. Крайне неразумное хозяйничанье на Земле разросшегося человечества создало угрозу быстро приближающейся гибели планеты вместе с её разрушителем – человеком. Однако, поскольку традиция предписывает каждому заниматься своим делом, обращаюсь к медицинской составляющей обсуждаемой темы. Чтобы медицина оставалась медициной, её вечный девиз не должен меняться: максимальная продолжительность жизни при минимальном участии в ней болезней.

В движении от девиза к реальности приходится принимать, что увеличение продолжительности жизни увеличило распространенность болезней пожилого и старческого возраста. Во-первых, математически – с ростом числа прожитых лет. Больше количество лет стало приходиться на старость, следовательно, люди стали *доживать* до «прихода» этих болезней, с их главным проявлением – снижением и искажением функции всех органов и систем. Вторая причина пандемии болезней старости – «модерн» в условиях жизни. Снижение физических нагрузок, суррогатная пища, грязная вода и воздух, синтетика в помещениях, одежде, посуде, быте. Поэтому имеет смысл различать продолжительность жизни (lifespan) и продолжительность жизни в здоровье (healthspan). Наверно, если не всё, то значительная часть человечества при отсутствии альтернативы высказалась бы за увеличение продолжительности жизни даже с возрастными болезнями. Но, несомненно, гораздо привлекательнее жить без болезней, по крайней мере, тяжелых. И сегодня такая перспектива представляется реальной, конечно, не без усилий самого желающего индивида, и в разумном временном параметре.

Понятно, что полное излечение, снижение тяжести проявлений, или «сдвиг» в поздний возраст любой конкретной болезни старости – это продление жизни [1, 2]. Но общий риск-фактор всех возрастных хронических болезней и основной массы морбидности, смертности и затрат на здоровье – клеточное старение. Стареющие клетки увеличиваются в размере, упрощаются, «примитивизируются» морфологически, необратимо утрачивают пролиферативную способность. Изменение экспрессии их генома выражается секретацией проинфламаторных цитокинов, хемокинов, факторов протеолиза и экстрацеллюлярных матриксных протеаз, что вместе создает старческий секреторный фенотип (senescence-associated secretory phenotype – SASP). Результат формирования SASP выражается локальными и системными дисфункциями и болезнями: хроническими вялыми немикробными, стерильными воспалениями, ремоделированием тканей, увеличением содержания поврежденных макромолекул (ДНК,

белков, углеводов, липидов), дисфункцией стволовых и прогениторных клеток.

С увеличением возраста растет число старых клеток до максимума, различного для разных видов клеток и разных видов животных. Например, для фибробластов кожи у старых бабуинов максимум по анализу теломер составил 15% [3]. Старение клеток выражается их подверженностью воздействию потенциально онкогенных факторов. Сказанным объясняется возникновение и рост популярности идеи направленного устранения старых клеток – сенолизиса. Накоплением SASP-положительных клеток объясняет старение группа исследователей из США, большинство из которых работает в клинике Майо в Рочестере [4]. Этот коллектив, возглавляемый James Kirkland, сегодня главный в мире разработчик проблемы сенолитиков. Мрачность фундаментальности, всеобщности для систем организма, процессов старения можно попытаться рассмотреть и через «розовые очки». Их связь в патогенном наступлении может обернуться связанным (групповым) отступлением при действии единственного саногенного фактора – сенолитика, например.

В Рочестерской группе возникла идея испытать влияние селективной гибели стареющих клеток на возрастные характеристики организма. Транскрипционный анализ обнаружил в старых клетках повышенную экспрессию антиапоптозных генов [5]. По этой причине стареющие клетки удаляются, главным образом, не апоптозом, а иммунной системой [6]. Активность анти-апоптозного механизма выживания роднит стареющие клетки с раковыми. Этой особенностью авторы решили воспользоваться для селективного удаления стареющих клеток. Для элиминации стареющих клеток испытывали действие клинически используемых противораковых препаратов, способствующих апоптозу. Конкретно исследовали действие такого проапоптозного препарата как дазатиниб (Д) и флавоноида кверцетина (К), эффективного в уничтожении стареющих эндотелиоцитов [5]. Комбинация Д и К способствовала элиминации стареющих фибробластов мышинных эмбрионов. Эта комбинация уменьшала число стареющих клеток у мышей в хронологической старости, а также старости, стимулированной облучением, и у мышей генетически прогероидной линии. Однократное введение Д и К достоверно увеличивало систолический объем у старых (24 месяца) мышей. Ежедневные, начиная с 4-6 недельного возраста, введения в рот Д и К прогероидным мышам (средняя продолжительность жизни – 6 месяцев) значительно отодвинули контрольный срок появления многих симптомов старости: кифоза, дистонии, тремора, слабости кисти, плохого состояния шерсти, атаксии, недержания мочи, нарушения стройности фигуры. Отмечена высокая степень сохранения морфологии печени, почек, бедренной кости. По таким показателям подопытные мыши в возрасте 14-15 недель достоверно отличались от контроля. Авторы заявляют, что лечение

сенолитиками снижает тяжесть проявлений маркеров старости, уменьшает снижение сопротивляемости неблагоприятным факторам и значительно увеличивает продолжительность жизни в здоровье. Таким образом, на мышцах дазатиниб и кверцетин показали себя очень хорошо, снижая количество SASP-клеток в их организме и продлевая им жизнь.

Наконец, чтобы оценить действие сенолитиков не на прогероидов, а на обычных старых животных, авторы статьи использовали мышей C57BL/6, возрастом 20 месяцев (средняя продолжительность жизни мыши – около двух лет). В течение четырех месяцев одна группа (контрольная) получала плацебо, вторая (опытная) – комбинацию сенолитиков. После этого авторы снова оценивали их здоровье по множеству параметров, и опытная группа оказалась успешнее во всем. А количество белков SASP в их организме снизилось. Затем авторы проверили влияние сенолитиков на продолжительность жизни мышей. Они давали препараты очень старым мышам, возрастом 24–27 месяцев (что соответствует 75–90 годам у человека). Эти животные жили на 36% дольше, чем их сверстники, получавшие плацебо, и до последних недель физическая активность мышей-долгожителей оставалась не ниже, чем у контрольной группы. Таким образом, Д и К показали себя очень хорошо на мышах, снижая количество SASP в их организме, продлевая срок хорошего состояния здоровья и продолжительность жизни. При этом не было обнаружено никаких побочных эффектов и новых заболеваний, а физическая активность сохранялась до самой смерти [5].

Связь старения организма с накоплением старых p16Ink4a-позитивных клеток (p16Ink4a – промотор, транскрипционно активный в стареющих клетках) и омолаживающий эффект удаления таких клеток убедительно показан в исследовании Vaker с сотрудниками [7]. В этой работе в роли сенолитика использовался AP20187 – димеризатор, который активирует FKBP-ассоциированную каспазу-8. Инъекции этого препарата мышам в возрасте 1 года, дважды в неделю оказали, сравнительно с контролем, противоопухолевый эффект, продлили срок нормальной функции сердца, почек, физической активности и жизни.

Следующая статья из Рочестера [8] сообщила, что лечение при возрастных болезнях может увеличить продолжительность жизни, но «возьмёт плату» распространением старческих недугов. Одна из важнейших загадок современной медицины выражается такими словами: «можно ли продлить срок жизни в здоровье?» Можно ли отодвинуть приход неизбежных перед смертью физических и умственных утрат? В Канаде, например, ненадежность здоровья с полным списком сопутствующих ей бед, регистрируется у 45% женщин, достигших 85 лет [9]. Старение клеток вызывается повреждениями ДНК, укорочением теломер, онкогенными мутациями, нарушениями метаболизма, функции митохондрий, воспалениями, увеличением числа

SASP клеток. Учитывая это, авторы сообщения [8] предположили, что в болезнях старости есть «вклад» стареющих клеток и, следовательно, уменьшение их числа может увеличить календарный срок жизни и срок жизни в здоровье. Авторы убедились, что интраперитонеальная трансплантация $0,5 \times 10^6$ состаренных облучением преадипоцитов вызывает нарушение двигательных функций у взрослых молодых мышей. Через месяц после трансплантации у них достоверно снижались скорость походки, длительность лазания по потолку клетки, сила кисти. Затем авторы испытали действие трансплантации состаренных (облученных) и контрольных преадипоцитов на старых (17 месячных) мышей. Оказалось, что животные, получившие состаренные клетки, отличались от контроля снижением скорости ходьбы, сцепления с потолком, силы кисти, продолжительности жизни. Вес тела, движение по беговой дорожке, аппетит достоверно не изменялись. Важно, что животные отличались именно общим ускорением старения без увеличения частоты опухолей или какой-либо иной особой болезни.

Для дальнейшей разработки идеи апоптозного снижения числа стареющих клеток уже с клиническим прицелом использовали ранние данные Рочестерской группы по применению Д и К [5]. Адипоциты сельника тучных людей инкубировали в течение 48 часов с Д и К ($1\mu\text{M} + 20\mu\text{M}$) или растворителем (контроль). Содержание апоптозных клеток в пробах с сенолитиками было значительным. В контроле с клетками того же человека ни общее число клеток, ни число клеток с признаками старения не изменялось. В образцах, инкубированных с Д + К 48 часов, снижалась концентрация маркеров воспаления: SASP-компонентов, IL-6, IL-8, фактора хемотаксиса моноцитов, ингибитора активатора плазминогена-1, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Все эти показатели связывают с возрастной ненадежностью здоровья. В то же время, содержание не связанных с SASP факторов – IL-10 и интерферона – достоверно не изменялось.

Слово «сенолитики» оказалось замечательно точно отражающим механизм действия этих веществ в экспериментах на мышах. По крайней мере, на современном уровне знаний. Сегодня это направление представляется чрезвычайно привлекательным широтой открывающихся или, по крайней мере, мечтающихся перспектив. Поскольку старость, старение – главный общий патогенный фактор современных пандемий, средство против старости возрождает многовековую мечту человечества о панацее. Конечно, оптимизм, основанный на принципиальном однообразии фундаментального механизма – старения – следует проверять и корректировать с всё же имеющимися видовыми особенностями этого процесса. Понятно, что особую группу представляют атеросклероз, болезнь Альцгеймера, нетравматический остеоартрит и другие «человеческие» болезни, не имеющие удовлетвори-

тельно-адекватных экспериментальных моделей. Однако, априори, на уровне современного знания, и при «человеческих» болезнях разумное вмешательство в старение клеток не кажется бессмысленным.

Рискуя показаться кому-то из читателей Гоголевским Маниловым, но, в то же время, помня, что мечта – стартовый момент любого открытия, привожу следующее «еретическое» соображение. Часто встречающаяся, если не сказать типичная, стариковская ситуация – это комплекс болезней. Например – диабет, атеросклероз, гипертония, когнитивная недостаточность, саркопения, остеопороз, остеоартрит, почечная недостаточность. Список можно продолжить. В этой ситуации сенолитики, «бьющие» по всему списку, представляются панацеей. Конечно, нуждающейся в экспериментальной и клинической проверке и коррекции.

Руководители изучения сенолитиков Kirkland и Tchkonina [10] опубликовали длинный список задач, которые следует решить для перехода к клинической практике. Среди них – определение побочных эффектов. Сенолитики в предклинических исследованиях вводились с перерывами. Для перехода в клинику нужны знания о скорости ре-аккумуляции стареющих клеток после их удаления при различных болезнях, в различных тканях и в различном возрасте. Необходимо знание оптимальных сенолитиков и их комбинаций для различных патологий. Возникнет задача учитывать аддитивные и ингибирующие эффекты сенолитиков между собой, с другими препаратами и немедикаментозными способами лечения. Этот далеко не исчерпывающий перечень необходимых знаний крайне важно дополнить сведениями о действии сенолитиков на клетки-носители вирусов, предраковые и раковые. Онкологи считают, что лечение сенолитиками имеет перспективы при раковых заболеваниях. Однако для успешного их применения необходимы дополнительные исследования. Отмеченная недостаточность знаний о действии сенолитиков на нормальные ткани, становится ещё глобальнее и требует ещё большего объёма исследований, если возникает необходимость влиять на стареющие опухолевые клетки, несущие множественные генетические и эпигенетические аберрации и часто в генах, очень важных для эффективной индукции апоптоза [11].

Вполне предсказуемо, что первая попытка клинического применения сенолитиков была осуществлена Рочестерским коллективом под руководством Kirkland [12]. Авторы выбрали для исследования идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА). Они его называют идиопатический лёгочной фиброз. Смертельное без лечения заболевание, возникающее в пожилом и старческом возрасте. Предварительно авторы убедились, что Д + К облегчают проявления модельного ИФА у мышей. В клинике 14 больных ИФА принимали Д (100 мг/день) и К (1250 мг/день) три дня в неделю в течение трёх недель. Незначительное побочное действие препаратов проявлялось одышкой (16 случа-

ев), раздражением кожи (14) и желудочно-кишечным дискомфортом (12). У пациентов клинически значимо ($p < 0,05$) улучшались физические функции: скорость походки; расстояние, пройденное за 6 минут; скорость вставания со стула. Функция лёгких, показатели клинической химии, индекс хрупкости и самооценка здоровья не изменились. Не было достоверных изменений в содержании SASP. Вывод авторов: сенолитики могут облегчать физическую дисфункцию при ИФА и могут быть рекомендованы для рандомизированных контролируемых исследований при заболеваниях, связанных со старением. Появившийся в литературе упрек авторам этой работы в том, что не представлено прямого доказательства уменьшения содержания стареющих клеток в лёгких [13], по-видимому, нельзя считать справедливым в отношении клинического исследования. Не брать же биопсии.

В последнее время Kirkland с сотрудниками публикуют и другие результаты продвижения технологий сенолиза в клинику. В недавно опубликованной совместно с Лондонскими кардиологами статье [14] описана попытка восстановления регенеративной способности сердца. Прогениторные клетки сердца людей (cardiac progenitor cells – CPCs) получали перед операциями из биопсий (± 200 мг) правого предсердия при информированном согласии 35 пациентов в возрасте 32–86 лет. Идентифицировали CPCs по маркерам дифференцировки. Не обнаружили различий в содержании CPCs в зависимости от возраста, пола, диагноза пациентов, но возрастом линейно увеличивалось содержание CPCs с маркером старости – p16INK4A. Влияния на экспрессию этого маркера пола, курения, диабета, гипертонии, диагноза сердечной болезни пациента не обнаружено. В среднем p16INK4A-положительных CPCs было: $22 \pm 9\%$, $31 \pm 4\%$, $48 \pm 9\%$ и $56 \pm 16\%$ в ткани, полученной от людей в возрасте 50–59, 60–69, 70–79 и 80–86 лет соответственно. Длина теломер в CPCs у пациентов среднего возраста и старых существенно не отличалась. Однако в биопсиях людей 78–84 лет 12% CPCs содержали теломеры длиной < 6 kb, что считается критически малой. Приблизительно 2% CPCs были Ki67-позитивны, что характеризует дремлющий, стабильный фенотип. Разницы по этому показателю между людьми среднего и старого возраста не наблюдали (p16INK4A-позитивные CPCs всегда были Ki67-негативны). Авторы полагают, что вышесказанное свидетельствует о высоком содержании в преклонном возрасте старческих CPCs, что может быть причиной патологии сердца. CPCs, полученные от старых (77–86 лет) людей, проявляли меньшую способность к пролиферации, сравнительно с CPCs от людей среднего (34–62 года) возраста ($p < 0,05$).

Недавно большая группа исследователей с участием Kirkland установила, что известная связь ожирения с психиатрическими расстройствами – тревожностью, депрессией (систематический обзор и мета-анализ [15]) – опосредуется ускоренным старением клеток у

тучных людей [16]. Ожирение увеличивает содержание стареющих клеток [17]. У мышей после двух месяцев кормления высококалорийной пищей (69% калорий за счёт жира) в тесте открытого поля обнаружили усиление тревожно-подобного состояния и снижение двигательной активности [16]. Связь тревожности с накоплением стареющих (p16INK4A-позитивных) клеток и влияние на этот процесс сенолитиков проверяли, исследуя эффект проапоптозного вещества AP20187. Введение AP20187 уменьшало тревожность и увеличивали двигательную активность мышей с высококалорийным питанием, и не оказывали заметного действия на нормально питающихся животных.

Ogrodnik с сотрудниками [16] представили доказательства разрушительного действия ожирения на мозг. Данные были получены при изучении распределения в мозге перилипина-2 (белка, окружающего липидные капли в клетках). В мозге мышей с высококалорийной диетой обнаружено значительное увеличение числа перилипин-2 положительных клеток в окружности боковых желудочков сравнительно с контролем (нормальное питание). Двойная метка (перилипин-2 и клеточно-специфическая) показала, что перилипином-2 метятся астроциты и микроглия. Иными словами, жировая дистрофия распространялась на специфические клетки нервной системы. Проапоптозные препараты оказывали благотворное сенолитическое действие. Введение AP20187 значительно уменьшало число содержащих перилипин-2 клеток. Введение Д и К благоприятно сказывалось на показателях регенерации: повышало экспрессию маркера незрелых нейронов Dcx⁺, маркера клеток эпендимы CD 133⁺ и маркера предшественников нейронов Nestin⁺.

Авторы рекомендуют включение сенолитиков в стратегию борьбы с обусловленными ожирением нервными болезнями. Принимая значимость этой рекомендации, не стоит упускать из виду, что главное средство профилактики и лечения длинного списка болезней-спутников ожирения есть и, возможно, всегда будет – ограничение питания. В скрупулёзном американско-турецком исследовании [18] сравнивали действие ограничения питания на две линии крыс: Лонг-Эванс – толстые, и Бурье-Норвежские – худые. Все показатели здоровья и, в том числе, продолжительность жизни, улучшались ограничением питания у толстых крыс, и существенно не менялись и даже ухудшались (вес сердца) у худых. Сходные наблюдения сделаны во множестве других экспериментальных работ. Относительно людей есть констатация результатов анализа проблемы по США за 1999-2010 годы в такой редакции: «Rising levels of BMI have prevented the United States from enjoying the full benefits of factors working to improve mortality» (Увеличение индекса массы тела не позволило Соединённым Штатам насладиться усилиями по снижению смертности) [19]. Приведённые в этой же статье данные о снижении смертности по другим 15 странам «Организации экономического со-

трудничества и развития» за 1988-2011 годы немногим лучше, чем в США (1,53%). Оптимум, достигнут Австралией: снижение смертности на 2,72% среди взрослых 40-84 лет.

Возглавляемая Kirkland группа энтузиастов сенолитика опубликовала результаты очередного исследования [20], ориентированного на патогенез и лечение диабета. В водной части авторы указывают, что распространение диабета 2-го типа с его мульти-органными осложнениями и инсулинорезистентностью, по данным ВОЗ, увеличилось в 4 раза с 1980 к 2016 году. При этой болезни в жировой ткани людей увеличивается число стареющих клеток. Роль этих клеток (спутник это, или причина диабета) остается невыясненной, а характеризуются они прекращением пролиферации и приобретением SASP.

Выше упоминалось о терапевтическом эффекте удаления части таких клеток при возрастных сердечно-сосудистых и нейродегенеративных болезнях. В данной экспериментальной работе изучали влияние элиминации стареющих клеток на вызванные ожирением нарушения функции жировой ткани и гомеостаз глюкозы. Ожирение у мышей вызывали диетой с высоким содержанием жира. Контроль – питание *ad libitum* стандартным кормом. Жировая ткань жирных животных отличалась высоким уровнем экспрессии маркера старения p16INK4A. Снижение количества стареющих клеток вызывали введениями Д + К. Показатели метаболизма улучшались с началом Д + К лечения и совпадали с клиренсом p16INK4A экспрессирующих клеток. Уменьшение содержания стареющих клеток не отражалось на массе тела, физической активности, аппетите, но совпадало с улучшением гомеостаза глюкозы и увеличением чувствительности к инсулину. Снижение числа стареющих клеток не влияло на размер инсулин-позитивных островков поджелудочной железы. Содержание инсулина в плазме снижалось, а продукция глюкозы печенью не изменялась после введений Д + К. Увеличивался уровень адипонектина плазмы. В жировой ткани снижался уровень экспрессии IFN- γ . Клиренс стареющих клеток уменьшал гипертрофию адипоцитов и увеличивал отношение подкожной к интра-абдоминальной жировой ткани. Авторы пришли к выводу, что суммарно эти данные свидетельствуют о том, что снижение отрицательного влияния стареющих клеток может увеличить инсулин-чувствительность и, в какой-то мере, повысить пролиферативный и дифференцировочный потенциал прогениторных клеток жировой ткани. Нормализовать распределение жировой ткани в теле и ограничить эктопические липидные очаги.

Вполне очевидна стратегия возглавляемого Kirkland объединения ученых – проверить эффективность сенолитика при максимальном списке возрастных патологий. Опубликованы результаты пилотного клинического исследования, обнаружившего улучшения физической функции при идиопатическом легочном

фиброзе в результате курса терапии сенолитиками Д + К [12]. В июне 2019 года появилась статья, нацеленная на исправление старческих изменений сердца [14]. Анализ стволовых/прогениторных клеток сердца (ПКС), полученных от людей с сердечно-сосудистой патологией в возрасте 32-86 лет показал, что в группе > 70 лет больше половины ПКС старые (p16INK4A-положительные, SASP-положительные, ДНК-дефектные, с короткими теломерами, неспособны к репликации и дифференцировке в культуре). Элиминация таких клеток сенолитиками в культуре устраняет их SASP и его неблагоприятное действие. Снижение количества таких клеток в организме старых мышей введениями Д + К активирует резидентные ПКС и увеличивает содержание малых Ki67-позитивных и EdU-позитивных (пролиферирующих) кардиомиоцитов. Таким образом, у мышей устранение старых клеток сенолитиками уменьшает возрастную недостаточность сердца и восстанавливает его регенераторную способность. Также лечение сенолитиками улучшало показатели метаболизма при диабете и ожирении [20] в том числе и при жировых патологиях мозга [16].

Заключение

К настоящему моменту сенолизис оказался способным задержать и устранить проявления старости и возрастных болезней в ряде генетических и фармакологических моделей. Есть очень скромные положительные результаты использования сенолитиков в клинике. Биологическая (осмелюсь сказать, даже мировоззренческая) значительность самой идеи вдохновляет на её разработку и одновременно обязывает проявлять осторожность в трактовке результатов. Исследования взаимодействия иммунной системы со стареющими клетками (природный механизм регуляции сенолизи-са) достойны продолжения.

Список литературы

1. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17
2. Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016. 60(1): 79-88.
3. Herbig U., Ferreira M., Condel L., Carey D., Sedivy J.M. Cellular senescence in aging primates. *Science*. 2006; 311(5765):1257. DOI: 10.1126/science.1122446
4. Tchkonja T., Zhu Y., van Deursen J., Campisi J., Kirkland J.L. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J. Clin. Invest*. 2013; 123(3): 966-972. DOI: 10.1172/JCI64098
5. Zhu Y., Tchkonja T., Pirtskhalava T., Gower A.C., Ding H., Giorgadze N., Palmer A.K., Ikeno Y., Hubbard G.B., Lenburg M., O'Hara S.P., LaRusso N.F., Miller J.D., Roos C.M., Verza G.C., LeBrasseur N.K., Wren J.D., Farr J.N., Khosla S., Stout M.B., McGowan S.J., Fuhrmann-Stroissnigg H., Gurkar A.U., Zhao J., Colangelo D., Dorronsoro A., Ling Y.Y., Barghouthy A.S., Navarro D.C., Sano T., Robbins P.D., Niedernhofer L.J., Kirkland J.L. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015; 14(4): 644-658. DOI: 10.1111/acel.12344
6. Prata L.G.P.L., Ovsyannikova I.G., Tchkonja T., Kirkland J.L. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin. Immunol*. 2019; 101275. DOI: 10.1016/j.smim.2019.04.003
7. Baker D.J., Childs B.G., Durik M., Wijers M.E., Sieben C.J., Zhong J., Saltness R.A., Jeganathan K.B., Verzosa G.C., Pezeshki A., Khazaie K., Miller J.D., van Deursen J.M. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 2016; 530(7589): 184-189. DOI: 10.1038/nature16932
8. Xu M., Pirtskhalava T., Farr J.N., Weigand B.M., Palmer A.K., Weivoda M.M., Inman C.L., Ogrodnik M.B., Hachfeld C.M., Fraser D.G., Onken J.L., Johnson K.O., Verza G.C., Langhi L.G.P., Weigl M., Giorgadze N., LeBrasseur N.K., Miller J.D., Jurk D., Singh R.J., Allison D.B., Ejima K., Hubbard G.B., Ikeno Y., Cubro H., Garovic V.D., Hou X., Weroha S.J., Robbins P.D., Niedernhofer L.J., Khosla S., Tchkonja T., Kirkland J.L. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat. Med*. 2018; 24(8): 1246-1256. DOI: 10.1038/s41591-018-0092-9
9. Song X., Mitnitski A., Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2010; 58(4): 681-687. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x
10. Kirkland J.L., Tchkonja T. Cellular senescence: A translational perspective. *EBioMedicine*. 2017, 21, 21-28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013
11. Short S., Fielder E., Miwa S., von Zglinicki T. Senolytics and senostatics as adjuvant tumour therapy. *EBioMedicine*. 2019; 41: 683-692. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.056
12. Justice J.N., Nambiar A.M., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Pascual R., Hashmi S.K., Prata L., Masternak M.M., Kritchevsky S.B., Musi N., Kirkland J.L. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. 2019; 40: 554-563. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.052
13. Pratchichizzo F. Ageing as a druggable process: Moving forward. *EBioMedicine*. 2019; 40: 15-16. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.025
14. Lewis-McDougall F.C., Ruchaya P.J., Domenjo-Vila E., Shin Teoh T., Prata L., Cottle B.J., Clark J.E., Punjabi P.P., Awad W., Torella D., Tchkonja T., Kirkland J.L., Ellison-Hughes G.M. Aged-senescent cells contribute to impaired heart regeneration. *Aging Cell*. 2019; 18(3): e12931. DOI: 10.1111/acel.12931
15. Garipey G., Nitka D., Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Obes*. 2010; 34(3): 407-419. DOI: 10.1038/ijo.2009.252
16. Ogrodnik M., Zhu Y., Langhi L.G.P., Tchkonja T., Krüger P., Fielder E., Vettorelli S., Ruswhandi R.A., Giorgadze N., Pirtskhalava T., Podgorni O., Enikolopov G., Johnson K.O., Xu M., Inman C., Palmer A.K., Schafer M., Weigl M., Ikeno Y., Burns T.C., Passos J.F., von Zglinicki T., Kirkland J.L., Jurk D. Obesity-Induced Cellular Senescence Drives Anxiety and Impairs Neurogenesis. *Cell Metab*. 2019; 29(5): 1061-1077. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.12.008
17. Schafer M.J., White T.A., Evans G., Tonne J.M., Verzosa G.C., Stout M.B., Mazula D.L., Palmer A.K., Baker D.J., Jensen M.D., Torbenson M.S., Miller J.D., Ikeda Y., Tchkonja T., van Deursen J.M., Kirkland J.L., LeBrasseur N.K. Exercise prevents diet-induced cellular senescence in adipose tissue. *Diabetes*. 2016; 65(6): 1606-1615. DOI: 10.2337/db15-0291
18. Aydin C., Jarema K.A., Phillips P.M., Gordon C.J. Caloric restriction in lean and obese strains of laboratory rat: effects on body composition, metabolism, growth and overall health. *Exp. Physiol*. 2015; 100(11): 1280-1297. DOI: 10.1113/EP085469
19. Preston S.H., Vierboom Y.C., Stokes A. The role of obesity in exceptionally slow US mortality improvement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115(5): 957-961. DOI: 10.1073/pnas.1716802115
20. Palmer A.K., Xu M., Zhu Y., Pirtskhalava T., Weivoda M.M., Hachfeld C.M., Prata L.G., van Dijk T.H., Verkade E., Casacang-Verza G., Johnson K.O., Cubro H., Doornebal E.J., Ogrodnik M., Jurk D., Jensen M.D., Chini E.N., Miller J.D., Matveyenko A., Stout M.B., Schafer M.J., White T.A., Hickson L.J., Demaria M., Garovic V., Grande J., Arriaga E.A., Kuipers F., von Zglinicki T., LeBrasseur N.K., Campisi J., Tchkonja T., Kirkland J.L. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction. *Aging Cell*. 2019; 18(3): e12950. DOI: 10.1111/acel.12950

References

1. Anikhovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I., Ivanov Yu.D., Kubyshkin A.V., Markelova M.M., Pokusayeva D.P., Yakovlev M.Yu. [A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects]. *Patogenez. [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17 (In Russian)
2. Arushanian E.B., Schetinin E.V. Melatonin as a universal modulator of any pathological processes. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2016; 60(1): 79-88. (In Russian)
3. Herbig U., Ferreira M., Condel L., Carey D., Sedivy J.M. Cellular senescence in aging primates. *Science*. 2006; 311(5765):1257. DOI: 10.1126/science.1122446
4. Tchkonina T., Zhu Y., van Deursen J., Campisi J., Kirkland J.L. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(3): 966-972. DOI: 10.1172/JCI164098
5. Zhu Y., Tchkonina T., Pirtskhalava T., Gower A.C., Ding H., Giorgadze N., Palmer A.K., Ikeno Y., Hubbard G.B., Lenburg M., O'Hara S.P., LaRusso N.F., Miller J.D., Roos C.M., Verzosa G.C., LeBrasseur N.K., Wren J.D., Farr J.N., Khosla S., Stout M.B., McGowan S.J., Fuhrmann-Stroissnigg H., Gurkar A.U., Zhao J., Colangelo D., Dorransoro A., Ling Y.Y., Barghouthy A.S., Navarro D.C., Sano T., Robbins P.D., Niedernhofer L.J., Kirkland J.L. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015; 14(4): 644-658. DOI: 10.1111/acle.12344
6. Prata L.G.P.L., Ovsyannikova I.G., Tchkonina T., Kirkland J.L. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin. Immunol.* 2019; 101275. DOI: 10.1016/j.smim.2019.04.003
7. Baker D.J., Childs B.G., Durik M., Wijers M.E., Sieben C.J., Zhong J., Saltness R.A., Jeganathan K.B., Verzosa G.C., Pezeshki A., Khazaie K., Miller J.D., van Deursen J.M. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 2016; 530(7589): 184-189. DOI: 10.1038/nature16932
8. Xu M., Pirtskhalava T., Farr J.N., Weigand B.M., Palmer A.K., Weivoda M.M., Inman C.L., Ogrodnik M.B., Hachfeld C.M., Fraser D.G., Onken J.L., Johnson K.O., Verzosa G.C., Langhi L.G.P., Weigl M., Giorgadze N., LeBrasseur N.K., Miller J.D., Jurk D., Singh R.J., Allison D.B., Ejima K., Hubbard G.B., Ikeno Y., Cubro H., Garovic V.D., Hou X., Weroha S.J., Robbins P.D., Niedernhofer L.J., Khosla S., Tchkonina T., Kirkland J.L. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat. Med.* 2018; 24(8): 1246-1256. DOI: 10.1038/s41591-018-0092-9
9. Song X., Mitnitski A., Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010; 58(4): 681-687. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x
10. Kirkland J.L., Tchkonina T. Cellular senescence: A translational perspective. *EBioMedicine*. 2017, 21, 21-28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013
11. Short S., Fielder E., Miwa S., von Zglinicki T. Senolytics and senostatics as adjuvant tumour therapy. *EBioMedicine*. 2019; 41: 683-692. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.056
12. Justice J.N., Nambiar A.M., Tchkonina T., LeBrasseur N.K., Pascual R., Hashmi S.K., Prata L., Masternak M.M., Kritchevsky S.B., Musi N., Kirkland J.L. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot Study. *EBioMedicine*. 2019; 40: 554-563. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.052
13. Prattichizzo F. Ageing as a druggable process: Moving forward. *EBioMedicine*. 2019; 40: 15-16. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.025
14. Lewis-McDougall F.C., Ruchaya P.J., Domenjo-Vila E., Shin Teoh T., Prata L., Cottle B.J., Clark J.E., Punjabi P.P., Awad W., Torella D., Tchkonina T., Kirkland J.L., Ellison-Hughes G.M. Aged-senescent cells contribute to impaired heart regeneration. *Aging Cell*. 2019; 18(3): e12931. DOI: 10.1111/acle.12931
15. Garipey G., Nitka D., Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Obes.* 2010; 34(3): 407-419. DOI: 10.1038/ijo.2009.252
16. Ogrodnik M., Zhu Y., Langhi L.G.P., Tchkonina T., Krüger P., Fielder E., Victorelli S., Ruswhandi R.A., Giorgadze N., Pirtskhalava T., Podgorni O., Enikolopov G., Johnson K.O., Xu M., Inman C., Palmer A.K., Schafer M., Weigl M., Ikeno Y., Burns T.C., Passos J.F., von Zglinicki T., Kirkland J.L., Jurk D. Obesity-Induced Cellular Senescence Drives Anxiety and Impairs Neurogenesis. *Cell Metab.* 2019; 29(5): 1061-1077. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.12.008
17. Schafer M.J., White T.A., Evans G., Tonne J.M., Verzosa G.C., Stout M.B., Mazula D.L., Palmer A.K., Baker D.J., Jensen M.D., Torbenson M.S., Miller J.D., Ikeda Y., Tchkonina T., van Deursen J.M., Kirkland J.L., LeBrasseur N.K. Exercise prevents diet-induced cellular senescence in adipose tissue. *Diabetes*. 2016; 65(6): 1606-1615. DOI: 10.2337/db15-0291
18. Aydin C., Jarema K.A., Phillips P.M., Gordon C.J. Caloric restriction in lean and obese strains of laboratory rat: effects on body composition, metabolism, growth and overall health. *Exp. Physiol.* 2015; 100(11): 1280-1297. DOI: 10.1113/EP085469
19. Preston S.H., Vierboom Y.C., Stokes A. The role of obesity in exceptionally slow US mortality improvement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115(5): 957-961. DOI: 10.1073/pnas.1716802115
20. Palmer A.K., Xu M., Zhu Y., Pirtskhalava T., Weivoda M.M., Hachfeld C.M., Prata L.G., van Dijk T.H., Verkade E., Casclang-Verzosa G., Johnson K.O., Cubro H., Doornebal E.J., Ogrodnik M., Jurk D., Jensen M.D., Chini E.N., Miller J.D., Matveyenko A., Stout M.B., Schafer M.J., White T.A., Hickson L.J., Demaria M., Garovic V., Grande J., Arriaga E.A., Kuipers F., von Zglinicki T., LeBrasseur N.K., Campisi J., Tchkonina T., Kirkland J.L. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction. *Aging Cell*. 2019; 18(3): e12950. DOI: 10.1111/acle.12950

Сведения об авторе:

Пальцын Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации