WORLD CONFERENCE ON STUDENT - CENTERED LEARNING APPROACHES

КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ И СЕНОЛИТИКИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Б. Ишанхаджаев

Филиал Астраханского государственного технического университета в Ташкентской области

Обзорная статья посвящена анализу роли клеточного старения (cellular senescence) в патофизиологии возрастных заболеваний и перспективам применения сенолитической терапии. В работе рассматриваются молекулярно-генетические механизмы формирования фенотипа, ассоциированного со старением (SASP), включая повреждения ДНК, укорочение телемер, митохондриальную дисфункцию и активацию сигнальных путей p53/p21 и p16/Rb. Особое внимание уделено классификации и механизмам действия сенолитиков - фармакологических соединений, избирательно индуцирующих апоптоз в сенесцентных клетках путем ингибирования антиапоптотических путей (SCAP).

Ключевые слова: клеточное старение, сенесцентные клетки, сенолитики, SASP, фенотип сенесценции, дазатиниб, кверцетин, физетин, продолжительность здоровой жизни, антивозрастная терапия.

This review article provides a comprehensive analysis of cellular senescence in the pathophysiology of age-related diseases and evaluates the therapeutic potential of senolytic agents. The paper examines the molecular and genetic mechanisms underlying the senescence-associated secretory phenotype (SASP), including DNA damage, telomere attrition, mitochondrial dysfunction, and the activation of p53/p21 and p16/Rb signaling pathways. Special emphasis is placed on the classification and modes of action of senolytics - pharmacological compounds that selectively eliminate senescent cells by inhibiting senescent cell anti-apoptotic pathways (SCAPs).

Keywords: cellular senescence, senescent cells, senolytics, SASP, senescence-associated secretory phenotype, dasatinib, quercetin, fisetin, healthspan, anti-aging therapy.

Введение и биология клеточного старения.

Клеточное старение - это состояние стойкой и необратимой остановки клеточного цикла в ответ на различные формы внеклеточного и внутриклеточного стресса. Впервые описанное Леонардом Хайфликом как ограничение репликативного потенциала соматических клеток, сегодня клеточное старение рассматривается как фундаментальный биологический процесс с двойственной ролью: защита от онкогенеза с одной стороны и ключевой драйвер физиологического старения - с другой.

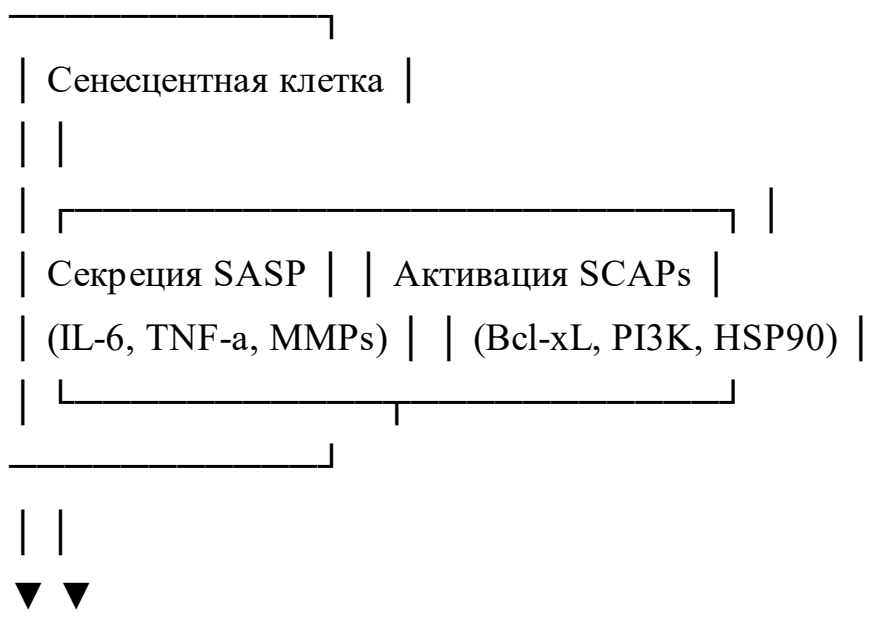
[Повреждение ДНК / Укорочение телемер / Окислительный стресс]
|
▼
[Активация супрессоров опухолей: p53 / p21 / p16INK4a]
|
▼
[Необратимая остановка клеточного цикла в фазе G1]
|
▼
┌──────────────┐
▼ ▼
[Позитивная роль (краткосрочная)] [Патологическая роль (хроническая)]
• Заживление ран • Истощение стволовых клеток
• Подавление опухолей • Хроническое системное воспаление
• Эмбриональный морфогенез • Дегенерация тканей и старение

Секреторный фенотип (SASP) и механизмы выживания.

Несмотря на потерю способности к делению, сенесцентные клетки остаются метаболически активными и устойчивыми к апоптозу. Их патологическое воздействие на окружающие ткани опосредовано двумя главными факторами:

SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype): клетки секретируют комплекс провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α), хемокинов (CXCL8), матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3) и факторов роста. SASP разрушает внеклеточный матрикс, вызывает тканевую дисфункцию и индуцирует «паракринное старение» в соседних здоровых клетках;

пути антиапоптотической защиты (SCAPs): чтобы выжить при высоком уровне собственного метаболического стресса, сенесцентные клетки активируют защитные сети белков (Bcl-2/Bcl-xL, PI3K/Akt, p53/p21, HSP90), блокирующие нормальные сигналы гибели клетки.



Классификация и механизмы действия сенолитиков

Сенолитики - это класс лекарственных веществ, которые точечно нацелены на антиапоптотические пути SCAP, избирательно вызывая гибель (апоптоз) сенесцентных клеток без вреда для здоровых делящихся или покоящихся клеток.

Категория / Препарат	Механизм действия	Текущий статус исследований
Комбинация Dasatinib + Quercetin (D+Q)	Ингибитор тирозинкиназ (Дазатиниб) + флавоноид, блокирующий PI3K и HSP90 (Кверцетин).	Доклиника, клинические испытания I/II фазы (идиопатический легочный фиброз, диабетическая нефропатия).
Физетин (Fisetin)	Природный флавоноид, снижает экспрессию Bcl-xL и NF-κB, ослабляет SASP.	Доклинические модели, клинические испытания II фазы по оценке влияния на маркеры старения.
Навитоклакс (ABT-263)	Высокоселективный ингибитор белков семейства Bcl-2 и Bcl-xL.	Эффективен *in vivo*, но ограничен клинически из-за тромбоцитопении.
Ингибиторы HSP90 (Ganetespib)	Нарушают стабильность провыживательных белков в сенесцентных клетках.	Доклинические исследования на моделях преждевременного старения.

Результаты доклинических и первых клинических исследований

Исследования на моделях животных продемонстрировали, что периодическое («импульсное») введение сенолитиков приводит к существенным физиологическим улучшениям:

продление периода здоровой жизни: таргетное удаление p16-положительных клеток у мышей увеличивает среднюю продолжительность жизни на 20–30% и замедляет возрастно-ассоциированную саркопению, остеопороз и катаракту;

сердечно-сосудистая система: снижение жесткости сосудов, уменьшение

атеросклеротических бляшек и улучшение функции эндотелия;

нейродегенерация: снижение уровня нейровоспаления и накопления тау-белка при моделях болезней Альцгеймера и Паркинсона.

Частота применения сенолитиков:

Прием препарата Очистка от сенесцентных клеток Восстановление ткани

[День 1] ——————► [Дни 2–3: Апоптоз] ——————————► [Дни 4–30: Регенерация]

| |

└————————┘

Повторный курс только через недели/месяцы

Вызовы, ограничения и будущие направления.

Несмотря на многообещающие результаты, переход сенолитической терапии в практическую медицину сталкивается со сложными задачами:

гетерогенность сенесцентных клеток: разные типы тканей используют разные пути выживания (SCAP), что делает универсальный сенолитик труднодостижимой целью.

риски токсичности: подавление Bcl-xL может вызывать тромбоцитопению, а постоянное уничтожение клеток в органах с низким регенераторным потенциалом может нарушить целостность тканей.

отсутствие валидированных биомаркеров: отсутствует единый неинвазивный биомаркер для точной оценки системной нагрузки сенесцентными клетками в организме человека.

перспективы: будущее терапии связано с разработкой сеноморфиков (препаратов, подавляющих токсичный SASP без убийства самих клеток), применением CAR-T-клеточной терапии против специфических маркеров сенесценции и созданием адресных систем доставки на основе наночастиц.

Список литературы

1. Kirkland, J. L., Tchkonia, T. Senolytic drugs: from discovery to translation. Journal of Internal Medicine, 288(5), 518-536 (2020).
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, 21(12), 1424-1435 (2015).
3. Xu, M., Pirtskhalava, T., Farr, J. N. et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. Nature Medicine, 24(8), 1246-1256 (2018).
4. Coppé, J. P., Desprez, P. Y., Krtolica, A., Campisi, J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Annual Review of Pathology, 5, 99–126 (2010).
5. Hickson, L. J., Langhi Prata, L. G., Bobart, S. A. et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. EBioMedicine, 47, 446-456 (2019).