



Препараты с сенолитической активностью: перспективы и возможные ограничения

Г.В. Моргунова*, А.Н. Хохлов

Сектор эволюционной цитогеронтологии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

**e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru*

Поиск и тестирование препаратов с сенолитической активностью являются одними из новых направлений в геронтологии. Увеличивающееся с возрастом количество «сенесцентных» клеток способствует развитию возрастных болезней и хронического неинфекционного воспаления. Удаление «сенесцентных» клеток или подавление их влияния на окружающие ткани кажется логичным шагом для улучшения качества жизни и, возможно, ее продления. Однако препараты, обладающие сенолитической и сеноморфической активностью в модельных системах, в клинических испытаниях вызывают развитие ряда побочных эффектов. В настоящем обзоре мы рассматриваем основные достижения в области сенотерапии, перспективы применения сенотерапевтических препаратов и ограничения, с которыми могут столкнуться исследователи и клиницисты.

Ключевые слова: старение, клеточные культуры, биомаркеры старения, сенолитики, сеноморфики, цитогеронтология

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-4-3

Список сокращений:

17-DMAG – 17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин (17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin); Bcl-2 – регулятор апоптоза, от «В-клеточная лимфома 2» (B-cell lymphoma 2); DDR – реакция на повреждение ДНК (DNA damage response); FOXO4 – член семейства транскрипционных факторов forkhead подкласса O (member of the forkhead family of transcription factors in O subclass); HSP90 – белок теплового шока 90 (heat shock protein 90); IL-6 – интерлейкин 6 (interleukin 6); IL-8 – интерлейкин 8 (interleukin 8); JAK – Янус-киназа (Janus kinase); Ki67 (MKI67) – маркер пролиферации Kiel 67 (marker of proliferation Kiel 67); NF-κB – ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B); PI3K – фосфоинозитид-3-киназа (phosphatidylinositol 3-kinase); SASP – ассоциированный со старением секреторный фенотип (senescence-associated secretory phenotype); SCAPs – антиапоптотические пути «сенесцентных» клеток (senescent cell anti-apoptotic pathways); SIPS – стресс-индуцированное преждевременное старение (stress-induced premature senescence); SRC – тирозиновая протеинкиназа, от «саркома» (sarcoma); SSK1 – специфическое для уничтожения «сенесцентных» клеток соединение 1 (senescence-specific killing compound 1); STAT – транскрипционный фактор,

от «преобразователь сигнала и активатор транскрипции» (signal transducer and activator of transcription); TNF – фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor); USP7 – убиквитин-специфическая протеаза 7 (ubiquitin-specific protease 7); семейство белков BET – семейство белков, содержащих бромодомен и экстратерминальный домен (bromodomain and extra-terminal domain).

Введение

Сенотерапевтические (от лат. *senile* – старческий, дряхлый) препараты приобрели большую популярность менее чем десять лет назад [1–6]. В настоящий момент проводятся не только доклинические исследования на разных клеточных и животных моделях, но и первые фазы клинических испытаний [5, 7]. С возрастом в организме увеличивается количество «сенесцентных» клеток, которые вследствие повреждений приобретают ассоциированный со старением секреторный фенотип (SASP, senescence-associated secretory phenotype) и выделяют в окружающие ткани провоспалительные факторы, способствуя тем самым развитию возрастных болезней и хронического неинфекционного воспаления (inflammaging) [3, 8–10]. Устранение хронического воспаления путем удаления таких клеток или подавления их влияния на окру-

жающие ткани кажется логичным шагом для улучшения качества жизни и, возможно, ее продления [1, 3, 5, 11]. Однако прицельное удаление именно «сенесцентных» клеток — совсем не простая задача. В настоящем обзоре мы рассмотрим основные достижения в области сенотерапии, перспективы применения сенотерапевтических препаратов и ограничения, с которыми могут столкнуться исследователи и клиницисты.

«Сенесцентные» клетки

Термин «cell senescence» был введен Леонардом Хейфликом [12, 13] для описания «возрастных» изменений, происходящих в нормальных эукариотических клетках при старении *in vitro*, но затем это понятие стало использоваться в отношении любых клеток, а главной чертой «cell senescence» стало проявление биомаркеров старения и развитие SASP [14]. В экспериментах Хейфлика подразумевалось, что клетки становятся «сенесцентными» из-за внутренних изменений, однако позже, на фоне развития модели стресс-индуцированного преждевременного старения (SIPS, stress-induced premature senescence), в рамках которой клетки подвергают воздействию повреждающих факторов, вследствие чего они перестают делиться и приобретают SASP [15], понятие «cell senescence» изменилось.

Изначально концепция строилась вокруг понятия DDR (реакция на повреждение ДНК, DNA damage response), но в настоящее время стало очевидно, что повреждаются самые разные компоненты клетки, не только ДНК. Для исследований используют, как правило, клетки млекопитающих и человека. О том, стали ли клетки «сенесцентными», судят по биомаркерам старения [16], наиболее популярными из которых являются проявление активности ассоциированной со старением бета-галактозидазы, повышенная экспрессия белков p53/p21 и провоспалительных цитокинов (в первую очередь, IL-6 или IL-8), а также изменение ряда других показателей (TNF, NF- κ B, LaminB1, Ki67 и др.).

Термин «cell aging», используемый в работах на дрожжах, имеет другое значение. При хронологическом старении дрожжей строят кривые выживания, как и в исследованиях на животных [17–19], в то время как в экспериментах по изучению «cell senescence» опираются исключительно на проявление биомаркеров старения. Как и в случае с популяциями организмов, для популяции клеток также характерны понятия «aging» и «senescence» [20, 21]. «Aging» является более долгим процессом, на поздних этапах популяция клеток становится гетерогенной, при этом чаще встречаются клетки в «сенесцентном» состоянии. Как было сказано выше, такие клетки выделяют провоспалительные факторы в окружающую их среду, вызывая повреждение соседних клеток

и тканей и способствуя распространению SASP. Удаление «сенесцентных» клеток с помощью сенолитиков или подавление SASP должны способствовать восстановлению тканей, при этом предполагается, что таким способом можно оказывать влияние на фундаментальный процесс старения, вследствие чего будет увеличена продолжительность жизни и отсрочено проявление целого ряда возрастных расстройств [3, 22, 23].

У клетки, в которой после воздействия повреждающих факторов возникли нарушения, есть несколько путей [24]. Она может перейти в состояние аутофагии и в некоторых случаях восстановиться либо должна перейти в состояние апоптоза и погибнуть. Однако некоторые клетки не погибают, а вместо этого переходят в «сенесцентное» состояние и живут еще продолжительное время. Кроме того, существует альтернативный путь — клетка может стать раковой. В концепции Джудит Кампизи предполагалось, что клетки, ставшие «сенесцентными», «спасают» организм от рака, так как они выбрали другой путь — «состариться». Так и называлась статья Д. Кампизи — «Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors», т.е., не приводя организм к гибели из-за рака, «сенесцентные» клетки, тем не менее, ухудшают состояние окружающих тканей и провоцируют еще большее развитие SASP [25]. Однако сейчас стало понятно, что секреция «сенесцентными» клетками провоспалительных факторов сама по себе способствует развитию опухолей, особенно в пожилом возрасте [26]. У раковых и «сенесцентных» клеток есть важная общая черта — они не погибли от воздействия повреждающего фактора и смогли уйти от апоптоза за счет способности подавлять апоптотические пути. Именно это послужило началом поиска первых сенолитиков — препаратов, направленных на антиапоптотические пути «сенесцентных» клеток (senescent cell anti-apoptotic pathways, SCAPs), которые они используют для выживания [5, 27].

Разные способы сенолиза

На сегодняшний день насчитывается, как минимум, семь классов соединений [3, 28], проявляющих признаки сенолитической активности. Классов может быть и больше, так как разные исследователи по-разному делят такие препараты на группы. К сенолитикам относятся ингибиторы тирозинкиназ, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase), белков семейства Bcl-2, белков теплового шока и белков семейства BET (bromodomain and extra-terminal domain; белков с бромодоменом и втерминальным доменом), а также природные полифенолы, антибиотики, стабилизаторы p53, противораковые препараты, сердечные стероиды и т.д. [29]. Джеймс Кирклэнд и его коллеги часто разделяют сенолитики на поколения [5].

К сенолитикам первого поколения относятся дазатиниб (ингибитор тирозинкиназ семейства SRC) и используемый с ним в комплексе природный флавоноид кверцетин. Выбор сенолитиков первого поколения был сделан на основе ряда положений — нацеленность одновременно на несколько разных антиапоптотических путей, природное происхождение, наличие одобрения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) [5].

В ранних работах было выдвинуто предположение, что воздействие только одного препарата будет слишком специфичным и затронет лишь один или несколько типов клеток [1]. Действительно, дазатиниб убивает «сенесцентные» предшественники жировых клеток, в то время как кверцетин более эффективен в отношении эндотелиальных клеток человека и мышечных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения. Тем не менее, другой природный флавоноид, физетин, также стал популярным препаратом, тестируемым в качестве сенолитика. Физетин обладает более высокой сенолитической активностью и более сильным прооксидантным действием, чем кверцетин, поэтому его часто используют не в комбинации с дазатинибом, а отдельно [30]. Многие из проводимых сейчас первых клинических фаз испытаний проводятся на этих трех соединениях.

Для поиска сенолитиков второго поколения используют высокопроизводительные методы скрининга лекарственных препаратов. Такие сенолитические средства в теории будут более избирательными в отношении «сенесцентных» клеток [31].

Более перспективными кажутся препараты, принцип действия которых основан на высокой лизосомной активности «сенесцентных» клеток. Они могут быть нацелены на характерное для «сенесцентных» клеток увеличение массы лизосом и повышение активности связанной со старением β -галактозидазы. На этом принципе основано действие пролекарства SSK1 (senescence-specific killing compound 1), активируемого β -галактозидазой [32] и проявившего активность не только в отношении разных «сенесцентных» клеточных культур, но и в исследованиях на мышах. Однако работы в этом направлении только начинаются, пока рано судить о результатах и реализуемости идеи на практике.

Еще одним способом борьбы с «сенесцентными» клетками может быть модуляция иммунного клиренса этих клеток. Этот способ основан на иммунизации против определенных белков, характерных для «сенесцентных» клеток [33], или на создании конъюгатов «антитело-лекарственное средство» против определенных эпитопов [34]. Явным преимуществом такого подхода является

очень высокая специфичность, недостатком — более высокая цена по сравнению с другими способами и потенциальная небезопасность, так как остановить такое лечение в случае обнаружения серьезных побочных эффектов будет гораздо сложнее [5].

Другими мишенями сенолитиков могут быть участники сигнальных путей, способствующих выживанию клеток. Такие, как HSP90, экспрессия которого увеличивается в ответ на стрессовые условия [35], ремоделирующие хроматин белки BET [36], стабилизаторы p53, действующие через FOXO4 (member of the forkhead family of transcription factors in O subclass) [37], или ингибитор убиквитин-специфической протеазы 7 (USP7, ubiquitin-specific protease 7) [38] и др.

Наряду с сенолитиками в настоящее время активно исследуются сеноморфные препараты — ингибиторы SASP. Сторонники сенолитических препаратов считают, что сеноморфные средства потребуют постоянного приема, в то время как для достижения результата с помощью сенолитиков достаточно будет одного или нескольких курсов лечения [5]. Тем не менее, сеноморфики потенциально не должны сокращать количество клеток в тканях [29]. Теоретически, такой подход кажется более безопасным, так как нет риска потерять критически важные клетки или их группы. К сеноморфикам относят многие препараты, которые раньше относили к геропротекторам, например некоторые миметики ограничения питания (рапамицин, метформин). Так как миметики ограничения питания могут обладать сеноморфической активностью, того же эффекта, вероятно, можно добиться немедикаментозным способом — диетами, тренировками и т.д.

К сеноморфическим препаратам относятся также ингибиторы ядерного фактора транскрипции NF- κ B и пути передачи сигнала JAK-STAT. Как показывает биоинформатический анализ [39], довольно часто между сенолитиками и сеноморфиками не удается провести четкую границу, а некоторые препараты могут относиться и к той, и к другой группе.

Доклинические и клинические испытания

Доклинические испытания, как правило, выявляют хорошую эффективность сенолитиков в отношении подавления SASP, однако в длительных экспериментах с построением кривых выживания животных получены в основном не очень яркие результаты. Удастся преимущественно добиться небольшого продления средней продолжительности жизни мышей [23, 40, 41]. В то же время в недавнем исследовании с помощью полифенольного компонента из экстракта виноградных косточек, процианидина C1 (procyanidin C1), удалось довольно заметно увеличить и медианную, и максимальную продолжительность жизни мы-

шей [42]. У животных также улучшались показатели физической активности и выносливости, было снижено проявление SASP, особенно в легких, при этом масса и потребление пищи не изменялись. Результаты выглядят многообещающими, препарат, вероятно, необходимо проверить и на других модельных объектах.

Сенолитики действительно могут не только подавлять проявление биомаркеров старения, но и улучшать физическое состояние животных. Лечение мышей C57BL/6 комбинацией дазатиниба и кверцетина способствует снижению частоты дегенерации межпозвоночных дисков и приводит к значительному снижению проявления целого ряда маркеров старения [43]. Эта же комбинация препаратов значительно улучшает некоторые показатели работы сердца — например, фракцию выброса левого желудочка — у мышей *Ercs1*^{Δ/-} [1], а также снижает общий стеатоз печени у мышей C57BL/6(*INK-ATTAC*) [44] и улучшает когнитивные функции у трансгенных мышей, экспрессирующих мутантные формы человеческого белка-предшественника амилоида и пресенилина-1 [45]. Ингибитор JAK руксолитиниб предотвращает возрастную потерю костной массы у мышей C57BL/6 [46]. Использование ингибитора HSP90, 17-DMAG (17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin, 17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин), снижает целый ряд показателей физической дисфункции и проявление биомаркеров старения в почках у мышей *Ercs1*^{Δ/-} [47].

Многообещающие результаты доклинических исследований самых популярных сенолитиков (дазатиниб, кверцетин, физетин) способствовали началу клинических испытаний. Предполагается, что с помощью сенолитических препаратов можно будет лечить целый ряд возрастных патологий — атеросклероз, остеоартрит, остеопороз, хроническую обструктивную болезнь легких, легочный фиброз, а также рак, диабет и нейродегенеративные заболевания [48]. Пока все исследования находятся на первой или второй стадиях. Тем не менее, в клинических испытаниях уже наблюдается целый ряд побочных эффектов. Например, препарат АВТ-263 (навитоклакс) обладает заметной сенолитической активностью, вызывая терапевтический эффект у мышей, склонных к атеросклерозу [49], однако клинические испытания аналогичного коммерческого препарата UBX0101 [50], также ингибирующего Bcl-2, досрочно прекращены на второй фазе [5, 7] из-за побочных эффектов в виде тромбоцитопении и нейтропении [29].

Нужно отметить, что обнаруживаемые при использовании сенолитиков побочные эффекты связаны преимущественно с кровеносной системой: тромбоцитопения, нейтропения, нарушения гемопоэза, эндотелиальная дисфункция, легочная гипертензия и др. Побочные эффекты, наблюдае-

мые в клинических испытаниях, заставляют задуматься о способе введения препаратов. Вероятно, системное применение — перорально или внутривенно — сопряжено с повреждением в тех системах, с которыми непосредственно контактирует препарат. В таком случае более безопасным способом может быть локальное воздействие на ткани. Такое применение не позволит добиться значительных результатов в отношении некоторых органов из-за сложностей с доставкой препаратов, но для некоторых видов тканей может оказаться применимым.

Дальнейшие перспективы и возможные ограничения

На наш взгляд, применение сенолитических препаратов может столкнуться с рядом препятствий. Некоторые из них, как мы отметили выше, связаны с побочными эффектами или низкими эффективностью и биодоступностью исследуемых препаратов [28, 29, 51, 52]. Но есть и другой ключевой момент — возрастная потеря клеток в тканях. Некоторые ткани содержат клетки, которые могут делиться на протяжении всей жизни, другие — клетки, которые делятся редко или совсем не могут делиться (скелетная мускулатура, сердце, мозг). Потеря клеток в скелетных мышцах приводит к развитию возрастной атрофии и саркопении, а в мозге — к развитию когнитивных дисфункций. Хотя подсчитать реальную потерю высокодифференцированных мышечных и нервных клеток сложно [53], уменьшение их количества отчетливо проявляется в потере функциональности органов [54–56]. Также теряют клетки и другие жизненно важные органы, в которых замена клеток возможна, но пролиферативная активность с возрастом становится не такой эффективной [57–59]. Потери клеток в этих тканях и органах из-за применения сенолитических препаратов могут усугубить их состояние. Хотя высокодифференцированные клетки и «сенесцентные» клетки — это разные типы [53, 60], появление липофусцина в тканях старых животных и людей (особенно в мозге, мышцах и коже) говорит о том, что их высокодифференцированные клетки у пожилых уже имеют нарушения, похожие на SASP, поэтому под воздействием сенолитиков возможна их ускоренная гибель. Кроме того, проявление биомаркеров старения может быть обратимым состоянием некоторых специализированных клеток, необходимым для осуществления их функций. Примером являются макрофаги, в которых в ответ на физиологические стимулы обратимо индуцируется активация ассоциированной со старением β-галактозидазы [61]. Таким образом, важно помнить, что проявление какого-либо биомаркера не обязательно говорит о том, что клетка «сенесцентная», как и наоборот, отсутствие проявления какого-либо биомаркера не доказывает, что клетка не «сенесцентная» [3].

Как уже было сказано выше, пероральное или внутривенное введение, возможно, не является оптимальным, хотя этот фактор закладывался в алгоритмы поиска подходящих сенолитиков еще при поиске препаратов первого поколения [5]. Возможно, локальное применение может оказаться более перспективным. Например, на модели «имплантации *in vitro*» было показано, что можно уменьшить неблагоприятное воздействие подвергнутых SIPS стромальных клеток эндометрия на децидуализацию и имплантацию, если подействовать на них рапамицином и метформином (как сеноморфическими препаратами) [62]. Пока это только исследование на экспериментальной модели, но кажется перспективной обработка некоторых полостных органов сенотерапевтическими препаратами для улучшения их функциональной активности.

Наконец, одни и те же сенолитики могут по-разному влиять на разные клетки, так как и сами «сенесцентные» клетки различаются по экспрессии маркеров и способам ухода от апоптоза [1, 3, 9]. Это затрудняет поиск подходящих препаратов, так как потребуются много времени, чтобы изучить влияние самых разных сенолитиков и сеноморфиков на различные типы клеток (*in vitro* и *in vivo*). Кроме того, требуется больше исследований о влиянии второго поколения сенолитиков на разные модельные объекты, так как имеющихся данных пока недостаточно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhu Y.I., 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. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Ageing Cell*. 2015;14(4):644–658.
2. Childs B.G., Gluscevic M., Baker D.J., Laberge R.M., Marquess D., Dananberg J., Van Deursen J.M. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2017;16(10):718–735.
3. Niedernhofer L.J., Robbins P.D. Senotherapeutics for healthy ageing. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2018;17(5):377.
4. Boccardi V., Mecocci P. Senotherapeutics: Targeting senescent cells for the main age-related diseases. *Mech. Ageing Dev*. 2021;197:111526.
5. Chaib S., Tchkonina T., Kirkland J.L. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat. Med*. 2022;28(8):1556–1568.
6. Моргунова Г.В., Хохлов А.Н. Перспективы сенотерапевтических препаратов: далеко ли от исследований до клиники? *Клин. геронтол.* 2023;29(9–10):29–33.
7. Raffaele M., Vinciguerra M. The costs and benefits of senotherapeutics for human health. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(1):e67–77.
8. Livshits G., Kalinkovich A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res. Rev*. 2019;56:100980.
9. Uyar B., Palmer D., Kowald A., Escobar H.M., Barrantes I., Möller S., Akalin A., Fuellen G. Single-cell

Заключение

Несмотря на бурный рост интереса к теме сенотерапевтических препаратов, она еще плохо раскрыта. Активно ведется поиск препаратов на всех этапах — высокопроизводительный скрининг библиотек, эксперименты на самых разных клеточных линиях и модельных объектах, клинические испытания. Серьезным препятствием становятся выявляемые побочные эффекты. Крайне важно изучать влияние сенолитиков и сеноморфиков в экспериментах с построением кривых выживания животных, чтобы оценивать их воздействие на продолжительность жизни. Популярность темы способствует развитию тестирований препаратов на клетках и обсуждению проблемы старения на клеточном уровне [20, 53, 60, 63], что, вероятно, должно пролить свет на вопросы о том, что первично — старение клеток или старение окружающей их среды (матрикса, тканевой жидкости и т.д.).

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ, ч. 2 (фундаментальные научные исследования, № 121032300215–6). Исследование проведено без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

analyses of aging, inflammation and senescence. *Ageing Res. Rev*. 2020;64:101156.

10. Santoro A., Bientinesi E., Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res. Rev*. 2021;71:101422.

11. Thoppil H., Riabowol K. Senolytics: A translational bridge between cellular senescence and organismal aging. *Front. Cell Dev. Biol*. 2020;7:367.

12. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res*. 1961;25(3):585–621.

13. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res*. 1965;37(3):614–636.

14. Khokhlov A.N. Evolution of the term “cellular senescence” and its impact on the current cytogerontological research. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull*. 2013;68:158–161.

15. Neri F., Basisty N., Desprez P.Y., Campisi J., Schilling B. Quantitative proteomic analysis of the senescence associated secretory phenotype by data independent acquisition. *Curr. Protoc*. 2021;1(2):e32.

16. Paramos de Carvalho D., Jacinto A., Saúde L. The right time for senescence. *eLife*. 2021;10:e72449.

17. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Karmushakov A.F., Shilovsky G.A., Nasonov M.M., Morgunova G.V. Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: choosing the correct model system. *Mosc. Univ. Biol. Sci. Bull*. 2014;69(1):10–14.

18. Khokhlov A.N. Which aging in yeast is “true”? *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull*. 2016;71(1):11–13.

19. Khokhlov A.N., Morgunova G.V., Klebanov A.A. Demographic approaches to the study of aging on cell cultures. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2019;74(4):262–267.
20. Ogrodnik M. Cellular aging beyond cellular senescence: Markers of senescence prior to cell cycle arrest *in vitro* and *in vivo*. *Aging Cell.* 2021;20(4):e13338.
21. Morgunova G.V., Khokhlov A.N. Signs of similarities and differences in cellular models of aging: A scoping review. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2022;77(3):139–146.
22. Song S., Tchkonja T., Jiang J., Kirkland J.L., Sun Y. Targeting senescent cells for a healthier aging: challenges and opportunities. *Adv. Sci.* 2020;7(23):2002611.
23. Xu M., Pirtskhalava T., Farr J.N., et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat. Med.* 2018;24(8):1246–1256.
24. Vicencio J.M., Galluzzi L., Tajeddine N., Ortiz C., Criollo A., Tasdemir E., Morselli E., Ben Youssef A., Maiuri M.C., Lavandro S., Kroemer G. Senescence, apoptosis or autophagy? When a damaged cell must decide its path—a mini-review. *Gerontology.* 2008;54(2):92–99.
25. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell.* 2005;120(4):513–522.
26. Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A., Bennett D.C., Bischof O., Bishop C., Campisi J., Collado M., Evangelou K., Ferbeyre G., Gil J. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell.* 2019;179(4):813–827.
27. Kirkland J.L., Tchkonja T. Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine.* 2017;21:21–28.
28. Ильяшенко 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.
29. Power H., Valtchev P., Dehghani F., Schindeler A. Strategies for senolytic drug discovery. *Aging Cell.* 2023;22(10):e13948.
30. Wang Y., He Y., Rayman M.P., Zhang J. Prospective selective mechanism of emerging senolytic agents derived from flavonoids. *J. Agric. Food Chem.* 2021;69(42):12418–12423.
31. Zhang L., Pitcher L.E., Prahalad V., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. Recent advances in the discovery of senolytics. *Mech. Ageing Dev.* 2021;200:111587.
32. Cai Y., Zhou H., Zhu Y., Sun Q., Ji Y., Xue A., Wang Y., Chen W., Yu X., Wang L., Chen H. Elimination of senescent cells by β -galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice. *Cell Res.* 2020;30(7):574–589.
33. Suda M., Shimizu I., Katsuomi G., Yoshida Y., Hayashi Y., Ikegami R., Matsumoto N., Yoshida Y., Mikawa R., Katayama A., Wada J. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nat. Aging.* 2021;1(12):1117–1126.
34. Pablocka M., Bassey A.L., Smith V.M., Falcichio M., Manso A.S., Althubiti M., Sheng X., Kyle A., Barber R., Frigerio M., Macip S. Targeted clearance of senescent cells using an antibody-drug conjugate against a specific membrane marker. *Sci. Rep.* 2021;11(1):20358.
35. Dubrez L., Causse S., Borges Bonan N., Dumétier B., Garrido C. Heat-shock proteins: chaperoning DNA repair. *Oncogene.* 2020;39(3):516–529.
36. Kulikowski E., Rakai B.D., Wong N.C. Inhibitors of bromodomain and extra-terminal proteins for treating multiple human diseases. *Med. Res. Rev.* 2021;41(1):223–245.
37. Dolgin E. Send in the senolytics. *Nat. Biotechnol.* 2020;38(12):1371–1378.
38. He Y., Li W., Lv D., Zhang X., Zhang X., Ortiz Y.T., Budamagunta V., Campisi J., Zheng G., Zhou D. Inhibition of USP7 activity selectively eliminates senescent cells in part via restoration of p53 activity. *Aging Cell.* 2020;19(3):e13117.
39. Olascoaga Del Angel K.S., Gutierrez H., Königsberg M., Pérez Villanueva J., López Diazguerrero N.E. Exploring the fuzzy border between senolytics and senomorphics with chemoinformatics and systems pharmacology. *Biogerontology.* 2022;23(4):453–471.
40. Kowald A., Kirkwood T.B. Senolytics and the compression of late-life mortality. *Exp. Gerontol.* 2021;155:111588.
41. Gille B., Muller-Eigner A., Gottschalk S., Wytrwat E., Langhammer M., Peleg S. Longevity interventions in Titan mice attenuate frailty and senescence accumulation. *bioRxiv.* 2023:2023–2009.
42. Xu Q., Fu Q., Li Z., Liu H., Wang Y., Lin X., He R., Zhang X., Ju Z., Campisi J., Kirkland J.L. The flavonoid procyanidin C1 has senotherapeutic activity and increases lifespan in mice. *Nat. Metab.* 2021;3(12):1706–1726.
43. Novais E.J., Tran V.A., Johnston S.N., Darris K.R., Roupas A.J., Sessions G.A., Shapiro I.M., Diekmann B.O., Risbud M.V. Long-term treatment with senolytic drugs Dasatinib and Quercetin ameliorates age-dependent intervertebral disc degeneration in mice. *Nat. Commun.* 2021;12(1):5213.
44. Ogrodnik M., Miwa S., Tchkonja T., Tiniakos D., Wilson C.L., Lahat A., Day C.P., Burt A., Palmer A., Anstee Q.M., Grellescheid S.N. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat. Commun.* 2017;8(1):15691.
45. Zhang P., Kishimoto Y., Grammatikakis I., Gottimukkala K., Cutler R.G., Zhang S., Abdelmohsen K., Bohr V.A., Misra Sen J., Gorospe M., Mattson M.P. Senolytic therapy alleviates A β -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Nat. Neurosci.* 2019;22(5):719–728.
46. Farr J.N., Xu M., Weivoda M.M., Monroe D.G., Fraser D.G., Onken J.L., Negley B.A., Sfeir J.G., Ogrodnik M.B., Hachfeld C.M., LeBrasseur N.K. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat. Med.* 2017;23(9):1072–1079.
47. Fuhrmann-Stroissnigg H., Ling Y.Y., Zhao J., McGowan S.J., Zhu Y.I., Brooks R.W., Grassi D., Gregg S.Q., Stripay J.L., Dorronsoro A., Corbo L. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nat. Commun.* 2017;8(1):422.
48. Lagoumtzi S.M., Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;171:169–190.
49. Childs B.G., Baker D.J., Wijshake T., Conover C.A., Campisi J., Van Deursen J.M. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science.* 2016;354(6311):472–477.
50. Yang H., Chen C., Chen H., Duan X., Li J., Zhou Y., Zeng W., Yang L. Navitoclax (ABT263) reduces inflammation and promotes chondrogenic phenotype by clearing senescent osteoarthritic chondrocytes in osteoarthritis. *Aging (Albany N.Y.).* 2020;12(13):12750.
51. Raffaele M., Kovacicova K., Frohlich J., Lo Re O., Giallongo S., Oben J.A., Faldyna M., Leva L., Giannone A.G., Cabibi D., Vinciguerra M. Mild exacerbation of obesity-and age-dependent liver disease progression by

senolytic cocktail dasatinib+ quercetin. *Cell Commun. Signal.* 2021;19:44.

52. Sharma A.K., Roberts R.L., Benson Jr. R.D., Pierce J.L., Yu K., Hamrick M.W., McGee-Lawrence M.E. The senolytic drug navitoclax (ABT-263) causes trabecular bone loss and impaired osteoprogenitor function in aged mice. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:354.

53. Morgunova G.V., Shilovsky G.A., Khokhlov A.N. Effect of caloric restriction on aging: Fixing the problems of nutrient sensing in postmitotic cells? *Biochemistry (Mosc.)* 2021;86(10):1352–1367.

54. Vandervoort A.A. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):17–25.

55. Morderá P., Herculano-Houzel S. Age-related neuronal loss in the rat brain starts at the end of adolescence. *Front. Neuroanat.* 2012;6:45.

56. Frontera W.R., Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif. Tissue Int.* 2015;96(3):183–195.

57. Iakova P., Awad S.S., Timchenko N.A. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBP α growth arrest. *Cell*. 2003;113(4):495–506.

58. Stolzing A., Scutt A. Age-related impairment of mesenchymal progenitor cell function. *Aging Cell*. 2006;5(3):213–224.

59. Baiocchi L., Glaser S., Francis H., Kennedy L., Felli E., Alpini G., Gracia-Sancho J. Impact of aging on liver cells and liver disease: focus on the biliary and vascular compartments. *Hepatol. Commun.* 2021;5(7):1125–1137.

60. von Zglinicki T., Wan T., Miwa S. Senescence in post-mitotic cells: a driver of aging? *Antioxid. Redox Signal.* 2021;34(4):308–323.

61. Hall B.M., Balan V., Gleiberman A.S., Strom E., Krasnov P., Virtuoso L.P., Rydkina E., Vujcic S., Balan K., Gitlin I.I., Leonova K.I. p16(Ink4a) and senescence-associated β -galactosidase can be induced in macrophages as part of a reversible response to physiological stimuli. *Aging (Albany N.Y.)*. 2017;9(8):1867.

62. Deryabin P.I., Borodkina A.V. Stromal cell senescence contributes to impaired endometrial decidualization and defective interaction with trophoblast cells. *Hum. Reprod.* 2022;37(7):1505–1524.

63. Gems D., Kern C.C. Is “cellular senescence” a misnomer? *Geroscience*. 2022;44(5):2461–2469.

Поступила в редакцию 18.09.2023

После доработки 22.12.2023

Принята в печать 25.12.2023

REVIEW

Drugs with senolytic activity: prospects and possible limitations

G.V. Morgunova^{*} , A.N. Khokhlov 

*Evolutionary Cytoogerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University,
1–12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia*

**e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru*

The search and testing of drugs with senolytic activity is one of the new directions in gerontology. The number of “senescent” cells that increases with age contributes to the development of age-related diseases and chronic non-infectious inflammation. Removing “senescent” cells or suppressing their influence on surrounding tissues seems a logical step to improve the quality of life and, possibly, prolong lifespan. However, drugs that have senolytic and senomorphic activity in model systems cause the development of a number of side effects in clinical trials. In this review, we consider the main advances in the field of senotherapy, the prospects for the use of senotherapy drugs, and the limitations that researchers and clinicians may encounter.

Keywords: *aging, cell cultures, biomarkers of aging, senolytics, senomorphics, cytoogerontology*

Funding: This work was performed under the state assignment of Moscow State University, project number 121032300215-6.

Сведения об авторе

Моргунова Галина Васильевна — канд. биол. наук, вед. науч. сотр. сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-0861>

Хохлов Александр Николаевич — докт. биол. наук, зав. сектором эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7454-7023>