

УДК 612.67

СЕНОЛИТИКИ И СЕНОСТАТИКИ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРЫ

Тебенева Полина Александровна,студентка кафедры нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета tebenevapolli987654321@yandex.ru**Баньков Валерий Иванович,**профессор кафедры нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета, доктор биологических наук ivbankov@yandex.ru**Маклакова Ирина Юрьевна,**заведующий кафедрой нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, доцент makliu@mail.ru

Аннотация

Геропротекторы – это группа веществ, способных профилактировать преждевременное старение организмов. Издревле люди пытаются найти «лекарство от старости» и в настоящее время известно порядка 200 наименований потенциальных геропротекторов, способных, по мнению ученых, не только продлить жизнь, но и улучшить ее качество, снизив процент полиморбидности среди населения старшей возрастной группы, однако продолжительность жизни до сих пор не увеличилась. В данной статье рассматриваются механизм действия сеностатиков и сенолитиков, как потенциальных геропротекторов.

Ключевые слова: геропротекторы, сенолитики, сеностатики, пролиферация, апоптоз

SENOLYTICS AND SENOSTATICS AS POTENTIAL GEROPROTECTORS

Polina A. Tebeneva,Student of the Department of Normal Physiology of Ural State Medical University - tebenevapolli987654321@yandex.ru**Valery I. Bankov,**Professor of the Department of Normal Physiology of Ural State Medical University, Doctor of Biological Sciences - ivbankov@yandex.ru**Irina Yu. Maklakova,**Head of the Department of Normal Physiology of Ural State Medical University, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor - makliu@mail.ru

ABSTRACT

Geroprotectors are a group of substances capable of preventing premature aging of organisms. Since ancient times, people have been trying to find a "cure for old age" and currently there are about 200 names of potential geroprotectors that, according to scientists, can not only prolong life, but also improve its quality by reducing the percentage of polymorbidity among the population of the older age group, but life expectancy has not yet increased. This article discusses the mechanism of action of cytostatics and senolytics as potential geroprotectors.

Keywords: geroprotectors, analysts, cytostatics, proliferation, apoptosis.

1. Введение

Актуальность

Ни для кого не секрет, что процент стареющего населения неуклонно увеличивается. По данным ВОЗ к 2030 году каждый 6 человек будет старше 60 лет [1]. При этом хочется отметить тот факт, что старческий возраст является фактором риска в развитии различных заболеваний. Действительно, большой процент людей старше 65 лет имеют хотя бы одно хроническое расстройство. В медицине также выделяют возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы), непосредственно сопряженные со старением организма, к которым относится старческая астения, остеопороз, снижение когнитивных функций и другие [10].

Исследования последних десятилетий показали, что при определенных условиях в процессе старения незлокачественные клетки могут приобретать онкогенные свойства [18].

Цель исследования. Целью данной статьи является анализ механизмов действия сенолитиков и сеностатиков, как потенциальных геропротекторов по литературным данным.

Материалы. В процессе проделанной работы были проанализированы многие научные работы посвященные геропротекторам в том числе сенолитикам и сеностатикам. Были рассмотрены как обзорные статьи, так и научно-исследовательские материалы за последние 5 лет.

2. Клеточное старение

Считается, что основными механизмами клеточного старения является нестабильность генома клетки, истощение запаса стволовых клеток, теломерные изменения, окислительный стресс, хроническое воспаление, активация онкогенов, нарушение обменных процессов[3]. Представленные выше механизмы активируют сигнальные пути, которые способствуют остановке клеточного цикла, высвобождению SASPs (Senescence-associated secretory phenotype), секреторного фенотипа, связанного со старением клетки, антиапоптотические пути, а также увеличивают содержание SA- β -галактозидазы[4].

Существует пороговая теория накопления стареющих клеток, которая гласит: при нормальном функционировании организма стареющие клетки, как правило, уничтожаются в течение нескольких дней или недель клетками иммунной системы [3]. Однако если число стареющих клеток значительно увеличивается, и скорость их образования превышает их элиминацию фагоцитами, синтез проапоптотических и провоспалительных активных веществ стареющей клеткой может привести к разрушению

тканей. Следствием этих изменений может явиться развитие или прогрессирование множества возрастных заболеваний.

Стареющая клетка оказывает вредное воздействие на организм как локально, так и системно. Это связано, в большей степени, с секрецией SASP стареющей клеткой. Роль SASP заключается в усилении пролиферации клеток и активации иммунного ответа (привлечении фагоцитов, элиминирующих стареющие клетки). Однако при длительной секреции SASP в организме отмечается ингибирование пролиферации клеток [19].

На сегодняшний день ученые проявляют особый интерес к изучению механизмов, с помощью которых такие вещества как сенолитики и сеностатики оказывают геропротекторное действие, речь о которых пойдет далее.

3. Сеностатики. Механизм действия

Сеностатики, в отличие от сенолитиков, не уничтожают стареющие клетки, а подавляют фенотип старения клеток, препятствуя секреции этими клетками SASP. Как правило, сеностатики достигают своего эффекта путем ингибирования NF-κB (ядерный фактор-κB- фактор, участвующий в секции SASP) путей mTOR стареющих клеток. К ним также относятся многочисленные флавоноиды и полифенолы [7].

Перспективным потенциальным сеностатиком является метформин. Одно из основных действий метформина - ингибирование митохондриального комплекса I и, следовательно, окислительного фосфорилирования, что приводит к увеличению соотношения АМФ к АТФ, вызывая активацию 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK), которая приводит к дальнейшему ингибированию передачи сигналов по пути mTOR. Данный сигнальный путь координирует рост клеток и метаболизм в ответ на поступление питательных веществ, а также способствует выработке SASP (доказано, что старение и связанные с возрастом заболевания усиливают mTORC1, в то время как AMPK действуют в направлении, противоположном передаче сигналов mTOR) [2, 17].

В эксперименте на нематоде *Caenorhabditis elegans* было доказано положительное влияние ингибирования сигнального пути mTOR с помощью метформина на продолжительность жизни. Также отмечается положительное антиоксидантное действие метформина [14,20]. Однако, концентрации метформина, используемые для беспозвоночных микроорганизмов, в эквиваленте на человеческий вес составили бы приблизительно 5 кг/день, что неприемлемо для человеческого организма.

Также следует отметить, что метформин подавляет ФНО-α-зависимую передачу сигналов NF-κB и экспрессию IL-6 и IL-1β. Ядерный фактор-Nf-κB необходим для синтеза SASP, а ингибирование его активности снижает способность клеток быть провоспалительными [11].

Также ученые рассматривают флавоноиды, как потенциальные сеностатики.

Флавоноиды — это природные вещества, с различной фенольной структурой, которые содержат 15 атомов углерода. В настоящее время насчитывается порядка 8000 различных флавоноидов [9]. Они присутствуют во многих фруктах, овощах, злаках, цветах, чае и вине, также часто их добавляют в косметологические препараты и фармацевтические средства, в связи с их антиоксидантными, противовоспалительными, антимуtagenными и антиканцерогенными свойствами. Все эти свойства делают флавоноиды отличными кандидатами на рассмотрение их в качестве потенциальных геропротекторов.

Одним из признаков старения является усиленное связывание NF-κB с ядерной мембраной. NF-κB, о котором уже говорилось выше, является важным фактором транскрипции в процессе выработки SASP, а также в патогенезе многих возрастных расстройств. Некоторые флавоноиды оказывают геропротекторное действие путем

ингибирования NF-κB и активации сигнальных путей, включая путь киназы 1, связанный с рецептором IL-1, который блокирует SASP *in vitro*. Кроме того, флавоноиды оказывают противовоспалительное действие, снижая выработку IL-1β и фактора некроза опухоли (TNF)-α [16].

4. Сенолитики. Механизм действия.

Еще одной перспективной группой потенциальных геропротекторов являются сенолитики. Сенолитики — это группа геропротекторов, способных избирательно индуцировать апоптоз стареющих клеток.

По современным сведениям, выделяют сенолитики 1-го и 2-го поколения. Сенолитики 1-го поколения нацелены на семейство белков BCL-2, белки HSP90, p53.

Благодаря развитию технологий были синтезированы сенолитики 2-го поколения, которые включают в себя лизосомальные и SA-β-gal-активируемые пролекарства и наночастицы [19].

Рассмотрим сенолитики-ингибиторы семейства белков BCL-2.

Белки семейства BCL-2 –ключевые регуляторы как выживания, так и гибели клеток, обладают антиапоптотическим действием. По результатам исследований, было выяснено, что BCL-2, также BCL-W и BCL-XL увеличены в некоторых группах стареющих клеток. Семейства BCL-2, являются подходящей мишенью для сенолитических препаратов.

Сенолитики-ингибиторы семейства белков BCL-2 воздействуют на белки BCL-2, BCL-XL и BCL-W, нарушают их антиапоптотическую функцию и способствуют гибели клетки. Но применение этих препаратов сопровождается серьезными побочными эффектами, связанными с блокированием BCL-XL, такими как тромбоцитопения и нейтропения, которые препятствуют его активному клиническому применению [5, 11].

У сенолитиков-ингибиторов Hsp90 другой механизм действия.

Белки HSP90 являются белками теплового шока, многие из них играют важную роль в различных клеточных процессах, таких как выживание клеток в результате перенесенного стресса. Ингибирование HSP90 осуществляется путем предотвращения протеасомной деградации белка сигнального пути - PKT (proteinkinase T, путь, способствующий выживанию и росту клетки при воздействии на неё внеклеточных сигналов), вследствие чего сигналы способствующие выживанию перестают поступать через эти пути, что приводит к элиминации некоторых типов стареющих клеток [8]. В отличие от ингибиторов белков BCL-2, ингибиторы HSP90 оказывают специфическое сенолитическое воздействие на определенные типы стареющих клеток. Например, Альвеспимицин (17-DMAG) является сенолитическим в отношении стареющих фибробластов человека [11].

Также перспективными являются сенолитики, нацеленные на белок p53

В стареющих клетках белок FOXO4 (относится к семейству транскрипционных факторов Fox ("Forkheadbox")) удерживает p53 в ядре. При воздействии данной группы сенолитиков, это взаимодействие нарушается, белок p53 высвобождается из ядра клетки, инициируя выход цитохрома C из митохондрий и тем самым активацию p53-опосредованного апоптоза в некоторых типах стареющих клеток [13].

Одним из последних открытий ученых в области сенолитиков, является разработка SA-β-gal-активируемых пролекарств - это соединения, которые при попадании в организм метаболизируются из неактивной формы в активное лекарственное вещество.

С недавнего времени считается, что общей характеристикой стареющих клеток является повышенная активность лизосомальной β-галактозидазы (SA-β-gal), что используется сенолитиками второго поколения для реализации своей сенолитической активности.

Обнаружено, что наночастицы, содержащие цитотоксические вещества, к которым присоединены галактоолигосахариды, доставляют их в стареющие клетки (из-за повышенной активности β -галактозидазы в этих клетках), где SA- β -gal гидролизует β -гликозидную связь между галактозой и ее органической частью. Следовательно, новая стратегия разработки сенолитических пролекарств заключается в присоединения галактозной части к некоторым цитотоксическим молекулам. При попадании данных пролекарств в стареющую клетку, они будут подвергнуты ферментативному расщеплению SA- β -gal, что приведет к высвобождению активных цитотоксических соединений и избирательному уничтожению стареющих клеток.

Примером может послужить препарат Nav-Gal, разработанный путем присоединения к ингибитору семейства BCL-2 ацетилированной группы галактозы [15]. Полученное соединение обладает более высокой селективностью, благодаря чему снизилась частота тромбоцитопении, которая часто наблюдается при лечении ингибиторами семейства BCL-2. [5,6]

5. Заключение

Таким образом, можно прийти к выводу, что в настоящее время значительные силы вкладываются в изучение механизмов действия потенциальных геропротекторных препаратов, особенно таких как сенолитики и сеностатики. Подобный интерес связан с активной демонстрацией влияния количества стареющих клеток на развитие возрастных заболеваний. Многие исследования показали реальный потенциал сенолитиков и сеностатилов по отношению к возраст-ассоциированным состояниям, демонстрируя облегчение состояния и даже увеличение продолжительности жизни у исследуемых организмов. Хочется верить, что в последующие годы будут совершены новые открытия в данной сфере: будут разработаны новые и эффективные геропротекторы, с более низким процентом побочных эффектов от препаратов. А также, что современные технологии и подходы позволят продвинуться от открытия к доклиническим испытаниям для лечения и профилактики возрастных нарушений и болезней.

Список литературы:

1. Ageing and health. // World Health Organization URL: <https://goo.su/DSDaJk> (дата обращения: 24.04.2023).
2. Bridgeman B. B., Wang P, Boping Ye, Pelling J. C, Volpert O. V, Xin Tong. Inhibition of mTOR by apigenin in UVB-irradiated keratinocytes: A new implication of skin cancer prevention // Cellular Signalling. - 2016. - №28.
3. Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. // Nat Med. . - 2022. - №28.
4. Гребнев Д. Ю., Маклакова И. Ю., Титова Д. И., Пермяков Н. С. Геропротекторные свойства фукоксантина // Уральский медицинский журнал. - 2022. - №5.
5. Gonzalez-Gualda E., Paes-Ribes M., Lozano-Torres B. Galacto-conjugation of Navitoclax as an efficient strategy to increase senolytic specificity and reduce platelet toxicity // Journal Metrics, John Wiley & Sons Ltd and The Anatomical Society . - 2020. - №19.
6. Guerrero A., Gui Faure, Errantz N., Arena, Withers D.J., Martinez-Barbara J.P., Titze L.F., Gall J. Galactose-modified duocarmycin prodrugs as senolytics // Overview. - 2020. - №19.
7. Di Micco R., Krizhanovsky V., Baker D., d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. // Nat Rev Mol Cell Biol. - 2021. - №22.

8. Dutta G. S, Bommakia M. K., Banerjee A. Inhibiting protein-protein interactions of Hsp90 as a novel approach for targeting cancer // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2019. - № 178.
9. Domaszewska-Szostek Anna, Puzianowska-Kuźnicka Monika, Kuryłowicz Alina Flavonoids in Skin Senescence Prevention and Treatment // Journal Article. International Journal of Molecular Sciences. - 2021. - №22.
10. Зиновьев П.А., Шубина И.Ж., Яменсков В.В., Киселевский М.В. Хроническое воспаление у пожилых: механизмы развития и связь с атеросклерозом // Российский биотерапевтический журнал. 2021. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskoe-vospalenie-u-pozhilyh-mehanizmy-razvitiya-i-svyaz-s-aterosklerozom> (дата обращения: 03.05.2023).
11. Kulkarni A.S., Gubbi S., Barzilai N. Advantages of metformin in weakening signs of aging. // Cell Metab. . - 2020. - №32.
12. Levenson D.D., Phillips D.K. et al. The use of selective inhibitors of the BCL-2 family to analyze the dependences of cell survival and identify improved cancer therapy strategies. // Sci Transl Med. . - 2015. - №7.
13. Midgitt M., Caracciolo V., Melillo A., Amicarelli F., Giordano A. The role of p53 in the regulation of cellular aging // . Biomolecules. - 2020. - №10.
14. Mohammed I, Hollenberg, Ding H. A Critical review of the evidence that metformin is a supposed anti-aging drug that improves health and prolongs life expectancy. // . Front Endocrinol . - 2021. - №12.
15. Mohamad Anuar NN, Nor Hisam NS, Liew SL, Ugusman A. Clinical Review: Navitoclax as a Pro-Apoptotic and Anti-Fibrotic Agent. // Front Pharmacol. - 2020. - №11.
16. Munoz-Espin D., Serrano M Cellular aging: from physiology to pathology // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. . - 2014. - №15.
17. Novell M.G., Ali A., Dieges S., Bernier M., de Cabo R20. Novell M.G., Ali A., Dieges S., Bernier M., de Cabo R Metformin: an encouraging promise in aging research // Cold Spring Harb Perspect Med. - 2016. - №6.
18. Schmitt C. A., Wang B., et al. Senescence and cancer - role and therapeutic opportunities // Nat Rev Clin Oncol .. - 2022. - №19.
19. Zhang L., Pitcher L., Prahalad V., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. Recent achievements in the discovery of senolytics. // Mechanical aging Dev. - 2021.
20. Wissler Gerdes E.O., Zhu Yu., Chkonia T., Kirkland J.L. Discovery, development and future application of senolytics: theories and forecasts. // FEBS J.. - 2020. - №287.

References:

1. Aging and health. // World Health Organization URL: <https://goo.su/DSDaJk> (date of access: 04/24/2023).
2. Bridgeman, B.B. Wang P, Boping Ye, Pelling J. C, Volpert O. V, Xin Tong. Inhibition of mTOR by apigenin in UVB-irradiated keratinocytes: A new implication of skin cancer prevention // Cellular Signaling. - 2016. - No. 28.
3. Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. // Nat Med. . - 2022. - No. 28.

4. Grebnev D. Yu., Maklakova I. Yu., Titova D. I., Permyakov N. S. Geroprotective properties of fucoxanthin // Ural Medical Journal. - 2022. - №5.
5. Gonzalez-Gualda E., Paes-Ribes M., Lozano-Torres B. Galacto-conjugation of Navitoclax as an efficient strategy to increase senolytic specificity and reduce toxicity // Journal Metrics, John Wiley & Sons Ltd and The Anatomical Society . - 2020. - No. 19.
6. Guerrero A., Gui Faure, Errantz N., Arena, Withers D.J., Martinez-Barbara J.P., Titze L.F., Gall J. Galactose-modified duocarmycin prodrugs as senolytics // Overview. - 2020. - No. 19.
7. Di Micco R., Krizhanovsky V., Baker D., d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in aging: from mechanisms to therapeutic opportunities. // Nat Rev Mol Cell Biol. - 2021. - No. 22.
8. Dutta G. S, Bommaka M. K., Banerjee A. Inhibiting protein-protein interactions of Hsp90 as a novel approach for targeting cancer // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2019. - No. 178.
9. Domaszewska-Szostek Anna, Puzianowska-Kuźnicka Monika, Kuryłowicz Alina Flavonoids in Skin Senescence Prevention and Treatment // Journal Article. International Journal of Molecular Sciences. - 2021. - No. 22.
10. Zinoviev P.A., Shubina I.Zh., Yamenskov V.V., Kiselevsky M.V. Chronic inflammation in the elderly: mechanisms of development and association with atherosclerosis // Russian Journal of Biotherapy. 2021. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskoe-vospalenie-u-pozhilyh-mehanizmy-razvitiya-i-svyaz-s-aterosklerozom> (Date of access: 05/03/2023).
11. Kulkarni A.S., Gubbi S., Barzilai N. Advantages of metformin in weakening signs of aging. // Cell Metab. . - 2020. - No. 32.
12. Levenson D.D., Phillips D.K. et al. The use of selective inhibitors of the BCL-2 family to analyze the dependences of cell survival and identify improved cancer therapy strategies. // Sci Transl Med. . - 2015. - No. 7.
13. Midgit M., Caracciolo V., Melillo A., Amicarelli F., Giordano A. The role of p53 in the regulation of cellular aging // . biomolecules. - 2020. - No. 10.
14. Mohammed I, Hollenberg, Ding H. A Critical review of the evidence that metformin is a supposed anti-aging drug that improves health and prolongs life expectancy. // . Front Endocrinol. - 2021. - No. 12.
15. Mohamad Anuar NN, Nor Hisam NS, Liew SL, Ugusman A. Clinical Review: Navitoclax as a Pro-Apoptotic and Anti-Fibrotic Agent. // Front Pharmacol. - 2020. - No. 11.
16. Munoz-Espin D., Serrano M Cellular aging: from physiology to pathology // Nat. Rev. Mol. Cell biol. . - 2014. - No. 15.
17. Novell M. G., Ali A., Dieges S., Bernier M., de Cabo R20. Novell M.G., Ali A., Dieges S., Bernier M., de Cabo R Metformin: an encouraging promise in aging research // Cold Spring Harb Perspect Med. - 2016. - No. 6.
18. Schmitt C. A., Wang B., et al. Senescence and cancer - role and therapeutic opportunities // Nat Rev Clin Oncol .. - 2022. - No. 19.
19. Zhang L., Pitcher L., Prahalad V., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. Recent achievements in the discovery of senolytics. // Mechanical aging Dev. - 2021.

20. Wissler Gerdes E.O., Zhu Yu., Chkonia T., Kirkland J.L. Discovery, development and future application of senolytics: theories and forecasts. // FEBS J.. - 2020. - No. 287.