

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ624852>

УДК 576.6



Возможности генных, клеточных и фармакологических подходов для коррекции возрастных изменений

К.В. Китаева¹, В.В. Соловьева¹, И.Ю. Филин¹, Я.О. Мухамедшина^{1,2}, А.А. Ризванов^{1,3}¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;³Академия наук Республики Татарстан, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Улучшение среды обитания человека привело к увеличению средней продолжительности жизни. Длинная жизнь идёт рука об руку со старостью, которая снижает качество жизни человека и представляет собой острую социальную проблему. Таким образом, поиски подходов, которые способны улучшить качество жизни, возможность прожить её без возрастных заболеваний представляет собой крайне актуальную задачу. Старение организма начинается со старения клеток, в которых происходит активация процесса старения через индукцию специфических сигнальных путей, что необратимо делит жизнь любой клетки на «до и после». Стареющие клетки способны влиять на своё микроокружение, секретируя больше воспалительных сигнальных молекул и индуцируя патологические изменения в соседних клетках. Накопление и длительное сохранение постаревших клеток приводят к ухудшению состояния тканей и органов, а в конечном итоге к снижению качества жизни и повышению риска смерти. Среди наиболее перспективных подходов к коррекции старения и возрастных заболеваний — фармакологическая, генная и клеточная терапия. Повышение экспрессии генов-супрессоров старения, использование определённых популяций нативных и генетически-модифицированных клеток, а также сенолитических препаратов способны помочь отсрочить старение и связанные с ним заболевания на более отдалённую перспективу. В представленном обзоре рассмотрены исследуемые на сегодняшний день подходы и достижения в области антивозрастной терапии, в частности генная терапия с использованием аденоассоциированных векторов и подходы, основанные на клеточной терапии.

Ключевые слова: старение; сенолитик; сенесцентные клетки; антивозрастная терапия; клеточная терапия; генная терапия.

Как цитировать:

Китаева К.В., Соловьева В.В., Филин И.Ю., Мухамедшина Я.О., Ризванов А.А. Возможности генных, клеточных и фармакологических подходов для коррекции возрастных изменений // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 6. С. 974–986. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ624852>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ624852>

Possibilities of gene, cellular and pharmacological approaches to correct age-related changes

Kristina V. Kitaeva¹, Valeriya V. Solovyeva¹, Ivan Yu. Filin¹,
Yana O. Mukhamedshina^{1,2}, Albert A. Rizvanov^{1,3}

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

ABSTRACT

Improvement of the human habitat has led to an increase in average life expectancy. Long life goes hand in hand with old age, which reduces the quality of human life and it is an acute social problem. Thus, the search for approaches that can improve the quality of life, the ability to live it without age-related diseases is an extremely urgent task. Aging of the body begins with the aging of cells, in which the activation of the aging process occurs through the induction of specific signaling pathways, which irreversibly divides the life of any cell into “before and after”. Aging cells are able to influence their microenvironment, secreting more inflammatory signaling molecules and inducing pathological changes in neighboring cells. The accumulation and long-term preservation of aged cells lead to deterioration of the condition of tissues and organs, and ultimately to a decrease in the quality of life and an increased risk of death. Among the most promising approaches to the correction of aging and age-related diseases are pharmacological, gene and cell therapy. Increasing the expression of aging suppressor genes, using certain populations of native and genetically modified cells, as well as senolytic drugs can help delay aging and associated diseases for a more distant future. This review examines currently studied approaches and achievements in the field of anti-aging therapy, in particular gene therapy using adeno-associated vectors and approaches based on cell therapy.

Keywords: aging; senolytic; senescent cells; anti-aging therapy; cell therapy; gene therapy.

To cite this article:

Kitaeva KV, Solovyeva VV, Filin IYu, Mukhamedshina YO, Rizvanov AA. Possibilities of gene, cellular and pharmacological approaches to correct age-related changes. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(6):974–986. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ624852>

Received: 25.12.2023

Accepted: 01.07.2024

Published: 07.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения представляет собой серьёзную социальную проблему, особенно в развитых странах, где доля пожилого населения увеличивается с каждым годом [1]. Идея, сначала выдвинутая Питером Медаваром, а затем воплотившаяся в гипотезе американского эволюциониста Джорджа Уильямса в 1957 г. об «антагонистической плейотропии», до сих пор остаётся широко популярной и служит основным объяснением эволюции старения [2]. С точки зрения классической медицины и общей логики старение — это дегенеративный прогрессирующий процесс, который приводит к дисфункции и гибели тканей [3]. Признаки старения, проявляющие себя на уровне клеток и молекул, общие для всех организмов и включают снижение стабильности генома, истощение теломер, митохондриальную дисфункцию, эпигенетический шум, истощение и дисфункцию стволовых клеток (рис. 1) [4].

В физиологических условиях стареющие клетки могут быть удалены иммунной системой, что способствует таким процессам, как подавление опухоли, эмбриогенез, дифференцировка, заживление ран [5]. К примеру, в настоящее время активно исследуют подходы для таргетного состаривания клеток при злокачественных новообразованиях: выведение неконтролируемых опухолевых клеток

из тканей путём их контролируемого состаривания и последующего апоптоза может стать ключом к лечению онкологических заболеваний [6].

Одними из наиболее многообещающих способов омоложения организма служат подходы, основанные на генной и клеточной терапии, в сочетании с фармакологическим вмешательством, которые направлены на ювенилизацию постаревших клеток, элиминацию постаревших нефункциональных клеток и блокирование сигнальных путей, участвующих в старении клеток.

В данном обзоре преимущественно будут рассмотрены подходы генной терапии на основе рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (AAV — от англ. adeno-associated virus), а также вмешательства на основе препаратов и клеточной терапии.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕНОЛИТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Сенолитические препараты предназначены для устранения сенесцентных клеток — клеток, которые уже не могут выполнять свои функции, но продолжают существовать и оказывают отрицательное влияние на окружающие здоровые клетки. Исследования сенолитических препаратов осуществляют в направлении поиска веществ, способных



Рис. 1. Общая схема пути старения клетки. Воздействие ряда факторов запускает активацию сигнальных путей p16 и p53–p21, что приводит к полному старению клетки, которое может быть завершено элиминацией клетки из ткани при помощи иммунной системы либо долговременным сохранением патологически функционирующей клетки и её патологическим влиянием на микроокружение в ткани

Fig. 1. General scheme of the cell aging pathway. The impact of a number of factors triggers the activation of the p16 and p53–p21 signaling pathways, which leads to complete aging of the cell, which can be completed by the elimination of the cell from the tissue by the immune system or by long-term preservation of the pathologically functioning cell and its pathological effect on the microenvironment in the tissue

вызывать апоптоз (запрограммированную гибель) сенесцентных клеток, тем самым предотвращая их негативное влияние на здоровые клетки и ткани.

Выявлено более 46 потенциально сенолитических соединений, воздействующих на антиапоптотические пути сенесцентных клеток, в числе которых ингибитор тирозинкиназы SRC дазатиниб, который был одобрен и широко используется с 2006 г., а также природные флавоноиды кверцетин и физетин [7]. Данные препараты относятся к сенолитикам I поколения, их действие направлено на различные молекулярные мишени и сигнальные пути, такие как рецепторы тирозинкиназ, факторы роста, эфрин В1, киназы семейства SRC, сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы PI3K / протеинкиназы В AKT, белок теплового шока-90 (HSP-90 — от англ. heat shock protein), члены семейства BCL-2 (регуляторы апоптоза), каспазы и p53 [8].

Один из наиболее известных сенолитических препаратов — дазатиниб, изначально разработанный для лечения лейкоза, признан эффективным в уничтожении сенесцентных клеток. Известно, что сахарный диабет 2-го типа — возрастное заболевание, а резистентность к инсулину ускоряет старение β -клеток [9]. Показано, что сенолиз $p21^{\text{high}}$ клеток в человеческом жире *ex vivo*, ксенотрансплантированном иммунодефицитным мышам, при помощи коктейля дазатиниб + кверцетин снижает резистентность к инсулину [10].

Наряду с дазатинибом и кверцетином большой потенциал имеют и другие препараты, часть из которых относится к противоопухолевым агентам. К примеру, рапамицин (сиролимус) и его аналоги (эверолимус, темсиролимус и дефоролимус) связывают цитозольный белок FKBP12 и ингибируют комплекс 1 мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR — от англ. mammalian target of rapamycin), снижая частоту злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации [11].

Известно, что mTOR представляет собой серин/треониновую киназу, играющую центральную роль в регуляции клеточного метаболизма и роста путём фосфорилирования различных субстратов в ответ на факторы роста, стресс, доступность питательных веществ и другие стимулы [12], поэтому нацеливание на сигнальные пути mTOR — один из перспективных методов замедления старения. Показано, что добавление FOXO4-родственного пептида к стареющим фибробластам линии IMR-90 человека снижает их жизнеспособность более чем в 10 раз по сравнению с нестареющими фибробластами IMR-90 или клетками другого типа.

Механизм действия FOXO4-родственного пептида основан на предотвращении связывания фактора транскрипции FOXO4 и p53 в ядре клетки, что в конечном итоге приводит к высвобождению белка p53 в цитозоль и запуску каспаза-зависимого апоптоза стареющих клеток [13].

HSP-90 — цитоплазматический белок, предотвращающий протеасомную деградацию AKT и способствующий

выживанию опухолевых клеток. Ингибиторы HSP-90 активно изучают в качестве терапевтического агента для лечения при злокачественных новообразованиях [14]. Кроме противоопухолевой активности, препараты, ингибирующие HSP-90, такие как гелданамицин, обладают сенолитическим действием против стареющих клеток [15]. Однако для широкого применения данных препаратов в клинической практике необходимо проведение дальнейших исследований по поиску наиболее эффективных комбинаций, а также проверка их безопасности для человека.

Наиболее распространённые фармакологические сенолитические средства представлены в табл. 1.

КЛЕТочНАЯ И ГЕНО-КЛЕТочНАЯ ТЕРАПИЯ

Клеточную терапию рассматривают как один из перспективных подходов для коррекции возрастных заболеваний. Она предполагает использование регенеративных и иммуномодулирующих свойств клеток для восстановления тканей, функций и улучшения общего состояния здоровья. Однако в разрезе антивозрастной клеточной терапии существуют нюансы, которые необходимо учитывать при выборе стратегии лечения.

Известно, что с возрастом снижается регенеративная способность тканей. К примеру, показано, что при использовании клеток костномозгового происхождения молодые реципиенты имели статистически лучшую эффективность заживления кожи, чем реципиенты старшего возраста [31]. Данное свойство проявляется на уровне отдельных органов, например у взрослых реципиентов почки от молодых доноров демонстрируют преимущество в приживаемости и более низком риске отторжения по сравнению с почками более возрастных доноров [32]. Более того, органы пожилых доноров оказывали негативное влияние на реципиентов, ускоряя старение их организма [33].

Было показано, что ксенотрансплантаты кожи пожилых доноров-людей, пересаженные молодым иммунодефицитным мышам, морфологически омолаживались в течение 1-го месяца после трансплантации. Однако интересно, что в течение последующего года омолаживание кожи нивелировалось, и трансплантированные участки возвращались к своему состоянию, которое было до их пересадки мышам [34].

Данные трансплантологических исследований согласуются с исследованиями *in vitro* и подтверждаются ими. Совместное культивирование эпителиальных клеток-предшественниц, выделенных у пожилых мышей с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) либо с мембранными везикулами, выделенными из МСК молодых мышей, приводило к омоложению «старых» эпителиальных клеток-предшественниц [35].

Показано, что выделенные из кардиосфер клетки, которые представляют собой сердечные клетки-предшественницы из сердец неонатальных крыс, воспроизводили

Таблица 1. Список наиболее распространённых фармакологических сенолитических средств**Table 1.** List of the most common pharmacological senolytic agents

Название	Механизм действия	Используемая модель	Эффект	Ссылка
A-1155463	Селективный ингибитор BCL-XL	Мыши SCID-Beige с ксенотрансплантатом BCL-XL-зависимых клеток карциномы лёгкого линии NCI-H146	Вызывает обратимую тромбоцитопению у мышей и ингибирует рост ксенотрансплантата мелкоклеточного рака лёгкого <i>in vivo</i> после многократного введения	[16]
		Линии клеток рака желудка (23132/87, SNU216, NCI-N87, MKN1, AGS, HGC27, SNU719). Линии клеток множественной миеломы человека MM1S, KMS12PE, KMS12BM	Оказывает цитостатический эффект на опухолевые клетки	[17]
		Клетки мультиформной глиобластомы (линии U251 и SNB-19)	Оказывает цитостатический эффект на клетки	[18]
Сердечные гликозиды	Индукторы апоптоза через Na ⁺ /K ⁺ -АТФазу	PDX-иммунодефицитные мыши NMR1nu/nu с ксенотрансплантатами клеток A549 (аденокарцинома лёгкого) и IMR90 (нормальные клетки лёгкого человека)	Ингибирование <i>in vivo</i> опухолей, ксенотрансплантированных у мышей после лечения	[19]
Куркумин	Снижение экспрессии гена опиоидного рецептора <i>OPRL1</i>	Клетки нейроглии человека линии T98G	Снижает экспрессию гена <i>OPRL1</i> , ассоциированную с болевыми синдромами	[20]
	Ингибирование сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы MAPK / транскрипционного ядерного фактора κB	Мыши C57BL/6 и первичные гепатоциты, выделенные из печени мышей C57BL/6	Ингибирует сигнальный путь MAPK в печени у старых мышей и p38 у старых мышей с ожирением, вызванным диетой. Улучшает гомеостаз инсулина и снижает массу тела старых мышей	[21]
Дазатиниб + кверцетин	Подавление действия ингибиторов киназ семейства SRC	Клетки рака предстательной железы человека	Подавляют клеточную адгезию, миграцию и инвазию клеток рака предстательной железы в низких наномолярных концентрациях	[22]
Фисетин	Блокирует сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR/p16INK4a	Мыши <i>Ercc1</i> ^{-Δ} (модель прогероидного синдрома человека) и пожилые мыши дикого типа, человеческие фибробласты (IMR90)	Тканеспецифично уменьшает старение клеток в жировой ткани мыши и клеток человека	[23]
FOXO4-родственный пептид	Блокирует взаимодействие фактора транскрипции FOXO4 с p53, что приводит к апоптозу	Хондроциты человека раннего и позднего пассажей	Удаляет (элиминирует) стареющие клетки в популяции хондроцитов позднего пассажа <i>in vitro</i>	[24]
Лютеолин	Ингибитор сигнального пути mTOR	Клеточные линии рака мочевого пузыря человека T24, 5637 (с мутацией p53), RT-4, клеточная линия рака мочевого пузыря крыс BC31 (с мутацией p53) <i>in vitro</i> / крысы с моделью рака мочевого пузыря <i>in vivo</i>	Ингибирует выживание клеток и индуцирует остановку клеточного цикла в фазе G2/M, активацию p21 в клетках рака мочевого пузыря	[25]
Навитоклакс (ранее ABT263)	Ингибитор BCL-2	Ксенотрансплантат человеческой кожи у иммунодефицитных мышей	Вызывает селективное устранение стареющих фибробластов дермы	[26]

Продолжение Таблицы 1.

Нутлин-3а	Ингибитор Е3-убиквитинлигазы MDM2/p53	Химически индуцированная модель старения мышцы, модель географической атрофии сетчатки, индуцированная Аи, и старые мышцы	Оказывает сенолитический эффект, снижает уровень маркёров старения, компонентов SASP и пигментных отложений глазного дна	[27]
Пайперлон-гумин	Ингибитор внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) 1/2	Сенесцентные фибробласты человека линии WI-38	Показал умеренную селективность в снижении жизнеспособности индуцированных ионизирующим излучением сенесцентных фибробластов линии WI-38	[28]
Рапамицин	Ингибитор сигнального пути mTOR	Фибробласты Nrf2-KO (нокаутные по ядерному фактору Nrf2) <i>in vivo</i> , мышцы Nrf2-KO <i>in vitro</i>	Повышает уровень Nrf2, что активирует аутофагию, и снижает индукцию клеточного старения <i>in vitro</i> . У мышей Nrf2-KO уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и жировой ткани <i>in vivo</i>	[29]
Танеспимицин	Ингибитор HSP-90	Изогенная модель нокаута BAX в клетках карциномы толстой кишки человека линии HCT116 <i>in vitro</i> и в опухолевых ксенотрансплантатах <i>in vivo</i>	Оказывает цитостатический антипролиферативный эффект на опухолевые клетки через ингибирование онкогенов	[30]

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфат.

юношеский паттерн экспрессии генов при их введении в сердце старых животных. Теломеры в клетках сердца также были длиннее у животных после трансплантации выделенных из кардиосфер клеток [36].

Введение цереброспинальной жидкости молодых мышей непосредственно в мозг индуцировало пролиферацию олигодендроцитов и консолидацию долговременной памяти у старых мышей [37]. В связи с этими данными использование клеток, выделенных от молодых доноров, либо помещение сенесцентных клеток в среду, содержащую факторы, характерные для молодого организма, может быть одним из инструментов по омоложению тканей.

Использование стволовых клеток показывает свою эффективность ввиду их способности дифференцироваться в различные типы клеток, регенерировать или заменять повреждённые ткани и органы [38]. Так, включение МСК в стандартную терапию ранней фазы острого тяжёлого панкреатита у пациентов средней возрастной группы (около 44 лет) позволяет целенаправленно и относительно быстро воздействовать на аномальные процессы гомеостаза, тормозя токсические явления, восстанавливая иммунный ответ, улучшая микроциркуляцию [39].

Положительные результаты были получены при использовании клеток костного мозга, размноженных *in vitro* и введённых в место дефекта вместе с двухфазными гранулами фосфата кальция, которые индуцировали образование новой кости. При этом объём регенерированной кости был достаточен для установки дентального имплантата пациентам 52–79 лет с удовлетворительными

для пациентов эстетическими и функциональными результатами и отсутствием побочных эффектов (NCT02751125) [40].

Кроме того, МСК и стволовые клетки жировой ткани представляют собой эффективную альтернативу для уменьшения или замедления процесса старения кожи лица [41]. МСК со сверхэкспрессией сиртуина 3 улучшали сердечную функцию крыс и увеличивали уровень сосудистого эндотелиального фактора роста А и плотность сосудов [42]. Однако, несмотря на вариативность использования и безопасность МСК, их применение для лечения некоторых состояний, например остеоартрита, вызывает вопросы, касающиеся их эффективности [43].

Одно из направлений клеточной терапии — использование перепрограммированных и генетически модифицированных клеток. Клеточное перепрограммирование нацелено на обращение вспять клеточного старения и восстановление функций клетки. К примеру, перспективным способом терапии одной из наиболее распространённых причин необратимого нарушения зрения во всём мире, а именно возрастной дегенерации жёлтого пятна с дегенерацией пигментного эпителия сетчатки, служит использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.

В ряде исследований были предложены возможные варианты терапии данного заболевания на основе дифференцированных аллогенных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пигментного эпителия сетчатки, проведены успешные испытания на различных модельных животных, в том числе на макаках-крабоедах [44].

Хотя не все эксперименты с введением этих клеток были столь же успешны. Старые крысы, которым вводили человеческие нейрональные клетки-предшественницы, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в место хронического повреждения шейного отдела спинного мозга, не показали успехов в выполнении поведенческих тестов. Кроме того, отмечены высокие показатели смертности во время поведенческого обучения (41,2%), после травмы (63,2%) и после инъекции клеток (50%). При этом гистологический анализ показал, что инъекцированные клетки выживали, находились в месте пересадки и не вызывали опухолей, что подтверждает их безопасность [45].

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОВ

Подходы генной терапии ассоциированных со старением заболеваний можно разделить на три основные группы: эпигенетическая модификация генома, редактирование генома и заместительная генная терапия, к которой относится использование вирусных векторов, например рекомбинантных AAV. Рекомбинантные AAV представляют собой небольшие безоболочечные вирусы с делецией генов *гер* и *сар*, на место которых встаёт интересующий трансген. Вирусные векторы содержат одноцепочечную геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) размером 4,7 тысяч пар оснований с двумя палиндромными GC-богатыми инвертированными концевыми повторами на концах цепи [46].

Рекомбинантные вирусы представляют собой кассеты, содержащие промотор, интересующие гены и терминатор, чтобы сделать их более подходящими для клинического применения. Поскольку такие рекомбинантные AAV не могут реплицироваться, они служат достаточно безопасным средством для обеспечения долгосрочной экспрессии трансгена после однократной инфекции. AAV стали эффективными носителями генетической модификации благодаря эффективной инфекционности *in vivo*, отсутствию патогенности, широкой тканевой тропности, редкой геномной интеграции и их способности инфицировать и сохраняться в неделящихся клетках [47].

Есть несколько генов, которые были идентифицированы как потенциальные мишени для генной терапии, направленной на увеличение продолжительности жизни и здоровья. Эти гены часто участвуют в сигнальных путях, которые играют роль в регуляции клеточного метаболизма, окислительного стресса и воспаления, которые, как считают, способствуют процессу старения. Рассмотрим некоторые из них, а также варианты использования AAV для коррекции возрастных заболеваний.

Теломераза — фермент, играющий роль в поддержании длины теломер, которые представляют собой защитные колпачки на концах хромосом. Считают, что укорочение

теломер способствует процессу старения. Исследователи экспериментировали с использованием вирусных векторов для доставки в клетки генов, экспрессирующих теломеразу, в надежде замедлить укорочение теломер и способствовать долголетию. Существуют значительные различия в длине теломер у разных людей, но теломеры неизменно укорачиваются с возрастом и делением клеток [3].

Предложен способ увеличения продолжительности жизни при помощи цитомегаловирусного вектора, кодирующего гены обратной транскриптазы теломеразы (TERT — от англ. telomerase reverse transcriptase), и фоллистатина, показавший высокую эффективность на модели мышей с естественным старением. При интраназальном или инъекционном введении генная терапия приводила к увеличению продолжительности жизни (более чем на 32%), улучшению толерантности к глюкозе и физической выносливости, а также предотвращала потерю массы тела и алопецию [48].

Использование генной терапии для экспрессии активной человеческой TERT в клетках человека потенциально может лечить многие нейродегенеративные заболевания, связанные со старением, включая болезнь Альцгеймера. Известны клинические испытания, проводимые с использованием данной стратегии, например компанией Libella Gene Therapeutics. Это исследование включает лечение с применением TERT человека, доставляемой посредством трансдукции с использованием AAV (NCT04133454). Цель состоит в удлинении теломер, чтобы предотвратить, отсрочить или даже обратить вспять развитие болезни Альцгеймера.

Ожидают, что удлинение теломер будет иметь прямое влияние на когнитивную функцию и качество жизни у пациентов с возрастными нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера. Однако использование TERT человека сопровождается риском злокачественной трансформации клеток. К примеру, сигнальный путь TERT человека / MDM2-FOXO3a-интегрин $\beta 1$ участвует в инвазии рака желудка, стимулируемой TERT человека. Это позволяет предположить, что данный сигнальный путь может быть новой мишенью для профилактики и лечения метастазов рака желудка [49].

Ген-супрессор старения Klotho. Его связь с долголетием показана на модельных животных. Известно, что количество Klotho снижается с возрастом у людей и мышей, а повышение его экспрессии замедляет либо обращает вспять возрастные изменения [50].

В настоящее время активно изучают возможность использования генной терапии для повышения активности Klotho у людей при помощи AAV. Так, AAV-Klotho вводили в билатеральный гиппокамп крыс с моделью височной эпилепсии, а через 9 нед было обнаружено, что AAV-Klotho индуцирует сверхэкспрессию Klotho в гиппокампе, эффективно улучшает когнитивные нарушения и оказывает нейропротективное действие. Кроме того, Klotho значительно повышал уровень глутатионпероксидазы-4 и глутатиона, в то же время подавляя содержание

активных форм кислорода на крысиной модели височной эпилепсии [51]. Было показано, что введение AAV-Klotho мышам с моделью височной эпилепсии существенно ослабляло повреждение нейронов гиппокампа и когнитивные нарушения [52].

AAV-mKlotho (мышинный Klotho) предотвращал прогрессирование спонтанной артериальной гипертензии, устранял атрофию и дилатацию почечных канальцев, ослаблял повреждение почек крыс со спонтанной артериальной гипертензией [53]. Подтверждены нейропротективный и противовоспалительный эффекты, а также восстановление эпигенетического ландшафта при введении AAV9-Klotho мышам с моделью быстрого старения [54].

Использование AAV, кодирующих растворимую форму белка Klotho, снижало жёсткость артерий у стареющих мышей, в том числе за счёт восстановления популяции В-клеток и уровня иммуноглобулина G в сыворотке крови, ослабляло связанное со старением воспаление сосудов и ремоделирование артерий [55]. Известно испытание, проведённое на пациентах с лёгкой или умеренной деменцией, с использованием AAV-векторов, кодирующих *hTERT* и *Klotho*, где были показаны безопасность векторов и улучшение когнитивных функций, однако официальных данных по этому исследованию пока нет [56].

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21 — от англ. fibroblast growth factor 21) — гормон, который играет роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов. Исследования на модельных животных показали, что повышение активности FGF21 может улучшить метаболическую функцию и увеличить продолжительность жизни. В настоящее время исследуют возможность использования генной терапии для повышения активности FGF21 у людей: FGF21 считают многообещающим терапевтическим средством для лечения сахарного диабета 2-го типа / ожирения. Генная терапия с применением AAV-FGF21 привела к заметному снижению массы тела, гипертрофии и воспаления жировой ткани, а также уменьшению стеатоза, воспаления и фиброза печени, резистентности к инсулину в течение >1 года у модельных животных при длительном содержании на диете с высоким количеством жиров или мышей *ob/ob* (мышей с ожирением). Этот терапевтический эффект был достигнут при отсутствии побочных эффектов, несмотря на постоянно повышенный уровень FGF21 в сыворотке крови [57].

Хотя существуют данные, согласно которым уровень циркулирующего FGF21 увеличивается с возрастом у грызунов и людей. Позитивные метаболические эффекты введения FGF21, способствующие укреплению здоровья, сочетаются с повышенным содержанием этого гормона при ожирении и сахарном диабете, что может быть связано с изменённой чувствительностью тканей к FGF21 [58].

Положительные результаты были получены при испытании генной терапии с использованием трёх различных AAV, кодирующих гены *FGF21*, *aKlotho*, растворимую форму рецептора 2 TGF- β мыши. На модельных животных оценена способность данных генов в нивелировании последствий четырёх возрастных заболеваний: ожирения, сахарного диабета 2-го типа, сердечной и почечной недостаточности. Было показано улучшение функций сердца на 58% при сужении восходящего отдела аорты в результате сердечной недостаточности, снижение на 38% экспрессии α -гладкомышечного актина и атрофии почечного мозгового вещества на 75% у мышей, подвергшихся односторонней обструкции мочеточника, а также полная реверсия фенотипов ожирения и сахарного диабета у мышей, получавших постоянную диету с высоким содержанием жиров [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни — положительная тенденция в истории человечества, но старение стало одной из его основных проблем, с которой нам предстоит бороться с помощью новых технологий и тонкого научного инструментария.

Использование сенолитиков — веществ, способных удалять сенесцентные клетки из организма, — привлекает внимание благодаря успешным клиническим испытаниям некоторых препаратов этого типа. Известно, что сенесцентные клетки играют ключевую роль в возрастных заболеваниях, и их устранение может иметь значительные терапевтические преимущества. Тем не менее, большинство сенолитиков имеет серьёзные побочные эффекты, которые пока не удалось обойти для достижения наилучших результатов.

Клеточная терапия, которая включает использование стволовых и специализированных клеток для восстановления повреждённых и стареющих тканей, также обещает замедлить процесс старения и улучшить общее состояние организма, но при использовании аутологичных стволовых клеток пожилых пациентов необходимо рассчитывать на неопределённый терапевтический эффект из-за их внутренней сенесцентной природы.

Применение AAV для доставки генетического материала и гена, способного замедлить процесс старения, может быть революционным подходом к лечению старения, открывая новые горизонты для замедления и даже обращения вспять его процессов, но при условии избавления от нежелательных побочных эффектов и удешевления производственного процесса. Хотя исследования, описанные выше, обладают вдохновляющим успехом в улучшении физического состояния модельных животных и пациентов, поиски настоящего «эликсира молодости» ещё далеки от завершения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. К.В.К. — создание черновика, концептуализация, визуализация; В.В.С. — редактирование рукописи; И.Ю.Ф. — ресурсы; Я.О.М. — администрирование проекта; А.А.Р. — общее руководство.

Источник финансирования. Работа выполнена за счёт средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности. ПРОЕКТ №FZSM-2023-0011.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. K.V.K. — writing — original draft, conceptualization, visualization; V.V.S. — writing — review & editing; I.Yu.F. — resources; Ya.O.M. — project administration; A.A.R. — supervision.

Funding source. The work was carried out using funds from a subsidy allocated to Kazan Federal University for the implementation of a state assignment in the field of scientific activity. PROJECT No. FZSM-2023-0011.

Competing interests. The authors declare no interests in the presented article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ros M., Carrasosa J.M. Current nutritional and pharmacological anti-aging interventions // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020. Vol. 1866. P. 165612 doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165612
- Austad S.N., Hoffman J.M. Is antagonistic pleiotropy ubiquitous in aging biology? // *Evol Med Public Health.* 2018. Vol. 2018. P. 287–294. doi: 10.1093/emph/eoy033
- Hernandez-Segura A., Nehme J., Demaria M. Hallmarks of cellular senescence // *Trends Cell Biol.* 2018. Vol. 28. P. 436–453. doi: 10.1016/j.tcb.2018.02.001
- Ocampo A., Reddy P., Belmonte J.C.I. Anti-aging strategies based on cellular reprogramming // *Trends Mol Med.* 2016. Vol. 22. P. 725–738. doi: 10.1016/j.molmed.2016.06.005
- Burton D.G., Krizhanovsky V. Physiological and pathological consequences of cellular senescence // *Cell Mol Life Sci.* 2014. Vol. 71. P. 4373–4386. doi: 10.1007/s00018-014-1691-3
- Missiaen R., Anderson N.M., Kim L.C., et al. GCN2 inhibition sensitizes arginine-deprived hepatocellular carcinoma cells to senolytic treatment // *Cell Metab.* 2022. Vol. 34. P. 1151–1167. doi: 10.1016/j.cmet.2022.06.010
- Zhu Y., Tchkonja T., Pirtskhalava T., et al. The Achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs // *Aging Cell.* 2015. Vol. 14. P. 644–658. doi: 10.1111/acel.12344
- Aguayo-Mazzucato C., Andle J., Lee T.B.Jr., et al. Acceleration of beta cell aging determines diabetes and senolysis improves disease outcomes // *Cell Metab.* 2019. Vol. 30. P. 129–142. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.006
- Wang L., Wang B., Gasek N.S., et al. Targeting p21(Cip1) highly expressing cells in adipose tissue alleviates insulin resistance in obesity // *Cell Metab.* 2022. Vol. 34. P. 75–89. doi: 10.1016/j.cmet.2021.11.002
- Blagosklonny M.V. Selective anti-cancer agents as anti-aging drugs // *Cancer Biol Ther.* 2013. Vol. 14. P. 1092–1097. doi: 10.4161/cbt.27350
- Zoncu R., Efeyan A., Sabatini D.M. mTOR: From growth signal integration to cancer, diabetes and ageing // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011. Vol. 12. P. 21–35. doi: 10.1038/nrm3025
- Bourgeois B., Madl T. Regulation of cellular senescence via the FOXO4-p53 axis // *FEBS Lett.* 2018. Vol. 592. P. 2083–2097. doi: 10.1002/1873-3468.13057
- Park H.K., Yoon N.G., Lee J.E., et al. Unleashing the full potential of Hsp90 inhibitors as cancer therapeutics through simultaneous inactivation of Hsp90, Grp94, and TRAP1 // *Exp Mol Med.* 2020. Vol. 52. P. 79–91. doi: 10.1038/s12276-019-0360-x
- Chen D.D., Peng X., Wang Y., et al. HSP-90 acts as a senomorphic target in senescent retinal pigmented epithelial cells // *Aging (Albany NY).* 2021. Vol. 13. P. 21547–21570. doi: 10.18632/aging.203496
- Tao Z.F., Hasvold L., Wang L., et al. Discovery of a potent and selective BCL-XL inhibitor with *in vivo* activity // *ACS Med Chem Lett.* 2014. Vol. 5. P. 1088–1093. doi: 10.1021/ml5001867
- Wei Y., Zhang L., Wang C., et al. Anti-apoptotic protein BCL-XL as a therapeutic vulnerability in gastric cancer // *Animal Model Exp Med.* 2023. Vol. 6. P. 245–254. doi: 10.1002/ame2.12330
- Moujalled D., Southon A.G., Saleh E., et al. BH3 mimetic drugs cooperate with Temozolomide, JQ1 and inducers of ferroptosis in killing glioblastoma multiforme cells // *Cell Death Differ.* 2022. Vol. 29. P. 1335–1348. doi: 10.1038/s41418-022-00977-2
- Triana-Martínez F., Picallos-Rabina P., Da Silva-Álvarez S., et al. Identification and characterization of cardiac glycosides as senolytic compounds // *Nat Commun.* 2019. Vol. 10. P. 4731. doi: 10.1038/s41467-019-12888-x
- Seo E.J., Effert T., Panossian A. Curcumin downregulates expression of opioid-related nociceptin receptor gene (OPRL1) in isolated neuroglia cells // *Phytomedicine.* 2018. Vol. 50. P. 285–299. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.202
- Lee D.Y., Lee S.J., Chandrasekaran P., et al. Dietary curcumin attenuates hepatic cellular senescence by suppressing the MAPK/NF- κ B signaling pathway in aged mice // *Antioxidants (Basel).* 2023. Vol. 12. P. 1–14. doi: 10.3390/antiox12061165
- Nam S., Kim D., Cheng J.Q., et al. Action of the Src family kinase inhibitor, dasatinib (BMS-354825), on human prostate cancer cells // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. P. 9185–9189. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1731
- Yousefzadeh M.J., Zhu Y., McGowan S.J., et al. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan // *EBioMedicine.* 2018. Vol. 36. P. 18–28. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.09.015
- Huang Y., He Y., Makarczyk M.J., Lin H. Senolytic peptide FOXO4-DRI selectively removes senescent cells from *in vitro* expanded human chondrocytes // *Front Bioeng Biotechnol.* 2021. Vol. 9. P. 677576. doi: 10.3389/fbioe.2021.677576
- Iida K., Naiki T., Naiki-Ito A., et al. Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin pathway // *Cancer Sci.* 2020. Vol. 111. P. 1165–1179. doi: 10.1111/cas.14334
- Takaya K., Ishii T., Asou T., Kishi K. Navitoclax (ABT-263) rejuvenates human skin by eliminating senescent dermal fibroblasts in a mouse/human chimeric model // *Rejuvenation Res.* 2023. Vol. 26. P. 9–20. doi: 10.1089/rej.2022.0048

26. Chung H., Kim C. Nutlin-3a for age-related macular degeneration // *Aging* (Albany NY). 2022. Vol. 14. P. 5614–5616. doi: 10.18632/aging.204187
27. Wang Y., Chang J., Liu X., et al. Discovery of piperlongumine as a potential novel lead for the development of senolytic agents // *Aging* (Albany NY). 2016. Vol. 8. P. 2915–2926. doi: 10.18632/aging.101100
28. Wang R., Yu Z., Sunchu B., et al. Rapamycin inhibits the secretory phenotype of senescent cells by a Nrf2-independent mechanism // *Aging Cell*. 2017. Vol. 16. P. 564–574. doi: 10.1111/ace.12587
29. Powers M.V., Valenti M., Miranda S., et al. Mode of cell death induced by the HSP-90 inhibitor 17-AAG (tanespimycin) is dependent on the expression of pro-apoptotic BAX // *Oncotarget*. 2013. Vol. 4. P. 1963–1975. doi: 10.18632/oncotarget.1419
30. Harris D.T., Hilgaertner J., Simonson C., et al. Cell-based therapy for epithelial wounds // *Cytotherapy*. 2012. Vol. 14. P. 802–810. doi: 10.3109/14653249.2012.671520
31. Pippias M., Jager K.J., Åsberg A., et al. Young deceased donor kidneys show a survival benefit over older donor kidneys in transplant recipients aged 20–50 years: A study by the ERA-EDTA Registry // *Nephrol Dial Transplant*. 2020. Vol. 35. P. 534–543. doi: 10.1093/ndt/gfy268
32. Iske J., Matsunaga T., Zhou H., Tullius S.G. Donor and recipient age-mismatches: The potential of transferring senescence // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 671479. doi: 10.3389/fimmu.2021.671479
33. Keren A., Bertolini M., Keren Y., et al. Human organ rejuvenation by VEGF-A: Lessons from the skin // *Sci Adv*. 2022. Vol. 8. P. eabm6756. doi: 10.1126/sciadv.abm6756
34. Wang L., Wei J., Da Fonseca Ferreira A., et al. Rejuvenation of senescent endothelial progenitor cells by extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells // *JACC Basic Transl Sci*. 2020. Vol. 5. P. 1127–1141. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.08.005
35. Grigorian-Shamagian L., Liu W., Fereydooni S., et al. Cardiac and systemic rejuvenation after cardiosphere-derived cell therapy in senescent rats // *Eur Heart J*. 2017. Vol. 38. P. 2957–2967. doi: 10.1093/eurheartj/ehx454
36. Brunet A., Goodell M.A., Rando T.A. Ageing and rejuvenation of tissue stem cells and their niches // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023. Vol. 24. P. 45–62. doi: 10.1038/s41580-022-00510-w
37. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Tazetdinova L.G., et al. Application of mesenchymal stem cells for therapeutic agent delivery in anti-tumor treatment // *Front Pharmacol*. 2018. Vol. 9. P. 1–10. doi: 10.3389/fphar.2018.00259
38. Awad M.E., Hussein K.A., Helwa I., et al. Meta-analysis and evidence base for the efficacy of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in knee cartilage repair: Methodological guidelines and quality assessment // *Stem Cells Int*. 2019. Vol. 2019. P. 3826054. doi: 10.1155/2019/3826054
39. Гасанова С.Ю. Применение клеточной терапии при лечении деструктивного панкреатита // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022. № 9. С. 50–55. doi: 10.17116/hirurgia202209150
40. Gjerde C., Mustafa K., Hellem S., et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial // *Stem Cell Res Ther*. 2018. Vol. 9. P. 213. doi: 10.1186/s13287-018-0951-9
41. Zarei F., Abbaszadeh A. Application of cell therapy for anti-aging facial skin // *Curr Stem Cell Res Ther*. 2019. Vol. 14. P. 244–248. doi: 10.2174/1574888X13666181113131415
42. Zhang DY, Gao T, Xu RJ, et al. SIRT3 transfection of aged human bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves cell therapy-mediated myocardial repair // *Rejuvenation Res*. 2020. Vol. 23. P. 453–464. doi: 10.1038/s41598-023-40543-5
43. Primorac D., Molnar V., Rod E., et al. Knee osteoarthritis: A review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations // *Genes* (Basel). 2020. Vol. 11. P. 854. doi: 10.3390/genes11080854
44. Yang J.M., Chung S., Yun K., et al. Long-term effects of human induced pluripotent stem cell-derived retinal cell transplantation in Pde6b knockout rats // *Exp Mol Med*. 2021. Vol. 53. P. 631–642. doi: 10.1038/s12276-021-00588-w
45. Martin-Lopez M., Gonzalez-Munoz E., Gomez-Gonzalez E., et al. Modeling chronic cervical spinal cord injury in aged rats for cell therapy studies // *J Clin Neurosci*. 2021. Vol. 94. P. 76–85. doi: 10.1016/j.jocn.2021.09.042
46. Liu D., Zhu M., Zhang Y., Diao Y. Crossing the blood-brain barrier with AAV vectors // *Metab Brain Dis*. 2021. Vol. 36. P. 45–52. doi: 10.1007/s11011-020-00630-2
47. Epstein B.E., Schaffer D.V. Combining engineered nucleases with adeno-associated viral vectors for therapeutic gene editing // *Adv Exp Med Biol*. 2017. Vol. 1016. P. 29–42. doi: 10.1007/978-3-319-63904-8_2
48. Jaijyan D.K., Selariu A., Cruz-Cosme R., et al. New intranasal and injectable gene therapy for healthy life extension // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022. Vol. 119. P. e2121499119. doi: 10.1073/pnas.2121499119
49. Li Z., Zhang Y., Sui S., et al. Targeting HMGB3/hTERT axis for radioresistance in cervical cancer // *J Exp Clin Cancer Res*. 2020. Vol. 39. P. 243. doi: 10.1186/s13046-020-01737-1
50. Yamazaki Y., Imura A., Urakawa I., et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects // *Biochem Biophys Res Commun*. 2010. Vol. 398. P. 513–518. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.06.110
51. Xiang T., Luo X., Zeng C., et al. Klotho ameliorated cognitive deficits in a temporal lobe epilepsy rat model by inhibiting ferroptosis // *Brain Res*. 2021. Vol. 1772. P. 147668. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147668
52. Xiang T., Luo X., Ye L., et al. Klotho alleviates NLRP3 inflammatory-mediated neuroinflammation in a temporal lobe epilepsy rat model by activating the Nrf2 signaling pathway // *Epilepsy Behav*. 2022. Vol. 128. P. 108509. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108509
53. Wang Y., Sun Z. Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage // *Hypertension*. 2009. Vol. 54. P. 810–817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134320
54. Roig-Soriano J., Grinan-Ferre C., Espinosa-Parrilla J.F., et al. AAV-mediated expression of secreted and transmembrane aKlotho isoforms rescues relevant aging hallmarks in senescent SAMP8 mice // *Aging Cell*. 2022. Vol. 21. P. e13581. doi: 10.1111/ace.13581
55. Fan J., Wang S., Chen K., Sun Z. Aging impairs arterial compliance via Klotho-mediated downregulation of B-cell population and IgG levels // *Cell Mol Life Sci*. 2022. Vol. 79. P. 494. doi: 10.1007/s00018-022-04512-x
56. Sewell P.E., Ediriweera D., Gomez Rios E., et al. Safety study of AAV hTert and Klotho gene transfer therapy for dementia // *J Regen Biol Med*. 2021. Vol. 3. P. 1–15. doi: 10.37191/Mapsci-2582-385X-3(6)-097
57. Jimenez V., Jambrina C., Casana E., et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance // *EMBO Mol Med*. 2018. Vol. 10. P. 1–24. doi: 10.15252/emmm.201708791

58. Villarroya J., Gallego-Escuredo J.M., Delgado-Angles A., et al. Aging is associated with increased FGF21 levels but unaltered FGF21 responsiveness in adipose tissue // *Aging Cell*. 2018. Vol. 17. P. e12822. doi: 10.1111/acel.12822

REFERENCES

- Ros M, Carrascosa JM. Current nutritional and pharmacological anti-aging interventions. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866:165612. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165612
- Austad SN, Hoffman JM. Is antagonistic pleiotropy ubiquitous in aging biology? *Evol Med Public Health*. 2018;2018:287–294. doi: 10.1093/emph/eoy033
- Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol*. 2018;28:436–453. doi: 10.1016/j.tcb.2018.02.001
- Ocampo A, Reddy P, Belmonte JCI. Anti-aging strategies based on cellular reprogramming. *Trends Mol Med*. 2016;22:725–738. doi: 10.1016/j.molmed.2016.06.005
- Burton DG, Krizhanovsky V. Physiological and pathological consequences of cellular senescence. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:4373–4386. doi: 10.1007/s00018-014-1691-3
- Missiaen R, Anderson NM, Kim LC, Nance B, Burrows M, Skuli N, Carens M, Riscal R, Steensels A, Li F, Simon MC. GCN2 inhibition sensitizes arginine-deprived hepatocellular carcinoma cells to senolytic treatment. *Cell Metab*. 2022;34:1151–1167. doi: 10.1016/j.cmet.2022.06.010
- Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, Palmer AK, Ikeno Y, Hubbard GB, Lenburg M, O'Hara SP, LaRusso NF, Miller JD, Roos CM, Verzosa GC, LeBrasseur NK, Wren JD, Farr JN, Khosla S, Stout MB, McGowan SJ, Fuhrmann-Stroissnigg H, Gurkar AU, Zhao J, Colangelo D, Dorronsoro A, Ling YY, Barghouty AS, Navarro DC, Sano T, Robbins PD, Niedernhofer LJ, Kirkland JL. The Achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14:644–658. doi: 10.1111/acel.12344
- Aguayo-Mazzucato C, Andle J, Lee TB Jr, Midha A, Talemal L, Chipashvili V, Hollister-Lock J, van Deursen J, Weir G, Bonner-Weir S. Acceleration of beta cell aging determines diabetes and senolysis improves disease outcomes. *Cell Metab*. 2019;30:129–142. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.006
- Wang L, Wang B, Gasek NS, Zhou Y, Cohn RL, Martin DE, Zuo W, Flynn WF, Guo C, Jellison ER, Kim T, Prata LGPL, Palmer AK, Li M, Inman CL, Barber LS, Al-Naggar IMA, Zhou Y, Du W, Kshitiz, Kuchel GA, Meves A, Tchkonja T, Kirkland JL, Robson P, Xu M. Targeting p21 (Cip1) highly expressing cells in adipose tissue alleviates insulin resistance in obesity. *Cell Metab*. 2022;34:75–89. doi: 10.1016/j.cmet.2021.11.002
- Blagosklonny MV. Selective anti-cancer agents as anti-aging drugs. *Cancer Biol Ther*. 2013;14:1092–1097. doi: 10.4161/cbt.27350
- Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: From growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12:21–35. doi: 10.1038/nrm3025
- Bourgeois B, Madl T. Regulation of cellular senescence via the FOXO4–p53 axis. *FEBS Lett*. 2018;592:2083–2097. doi: 10.1002/1873-3468.13057
- Park HK, Yoon NG, Lee JE, Hu S, Yoon S, Kim SY, Hong JH, Nam D, Chae YC, Park JB, Kang BH. Unleashing the full potential of Hsp90 inhibitors as cancer therapeutics through simultaneous inactivation of Hsp90, Grp94, and TRAP1. *Exp Mol Med*. 2020;52:79–91. doi: 10.1038/s12276-019-0360-x
- Chen DD, Peng X, Wang Y, Jiang M, Xue M, Shang G, Liu X, Jia X, Liu B, Lu Y, Mu H, Zhang F, Hu Y. HSP-90 acts as a senomorphic target in senescent retinal pigmented epithelial cells. *Aging (Albany NY)*. 2021;13:21547–21570. doi: 10.18632/aging.203496
- Tao ZF, Hasvold L, Wang L, Wang X, Petros AM, Park CH, Boghaert ER, Catron ND, Chen J, Colman PM, Czabotar PE, Deshayes K, Fairbrother WJ, Flygare JA, Hymowitz SG, Jin S, Judge RA, Koehler MF, Kovar PJ, Lessene G, Mitten MJ, Ndubaku CO, Nimmer P, Purkey HE, Aleksijew A, Phillips DC, Sleebbs BE, Smith BJ, Smith ML, Tahir SK, Watson KG, Xiao Y, Xue J, Zhang H, Zobel K, Rosenberg SH, Tse C, Leverson JD, Elmore SW, Souers AJ. Discovery of a potent and selective BCL-XL inhibitor with *in vivo* activity. *ACS Med Chem Lett*. 2014;5:1088–1093. doi: 10.1021/ml5001867
- Wei Y, Zhang L, Wang C, Li Z, Luo M, Xie G, Yang X, Li M, Ren S, Zhao D, Gao R, Gong JN. Anti-apoptotic protein BCL-XL as a therapeutic vulnerability in gastric cancer. *Animal Model Exp Med*. 2023;6:245–254. doi: 10.1002/ame2.12330
- Moujalled D, Southon AG, Saleh E, Brinkmann K, Ke F, Iliopoulos M, Cross RS, Jenkins MR, Nhu D, Wang Z, Shi MX, Kluck RM, Lessene G, Grabow S, Bush AI, Strasser A. BH3 mimetic drugs cooperate with Temozolomide, JQ1 and inducers of ferroptosis in killing glioblastoma multiforme cells. *Cell Death Differ*. 2022;29:1335–1348. doi: 10.1038/s41418-022-00977-2
- Triana-Martínez F, Picallos-Rabina P, Da Silva-Álvarez S, Pietrocola F, Llanos S, Rodilla V, Soprano E, Pedrosa P, Ferreirós A, Barradas M, Hernández-González F, Lalinde M, Prats N, Bernadó C, González P, Gómez M, Ikonopoulou MP, Fernández-Marcos PJ, García-Caballero T, Del Pino P, Arribas J, Vidal A, González-Barcia M, Serrano M, Loza MI, Domínguez E, Collado M. Identification and characterization of cardiac glycosides as senolytic compounds. *Nat Commun*. 2019;10:4731. doi: 10.1038/s41467-019-12888-x
- Seo EJ, Efferth T, Panossian A. Curcumin downregulates expression of opioid-related nociceptin receptor gene (OPRL1) in isolated neuroglia cells. *Phytomedicine*. 2018;50:285–299. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.202
- Lee DY, Lee SJ, Chandrasekaran P, Lamichhane G, O'Connell JF, Egan JM, Kim Y. Dietary curcumin attenuates hepatic cellular senescence by suppressing the MAPK/NF- κ B signaling pathway in aged mice. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12:1–14. doi: 10.3390/antiox12061165
- Nam S, Kim D, Cheng JQ, Zhang S, Lee JH, Buettner R, Mirosevich J, Lee FY, Jove R. Action of the Src family kinase inhibitor, dasatinib (BMS-354825), on human prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2005;65:9185–9189. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1731
- Yousefzadeh MJ, Zhu Y, McGowan SJ, Angelini L, Fuhrmann-Stroissnigg H, Xu M, Ling YY, Melos KI, Pirtskhalava T, Inman CL, McGuckian C, Wade EA, Kato JI, Grassi D, Wentworth M, Burd CE, Arriaga EA, Ladiges WL, Tchkonja T, Kirkland JL, Robbins PD, Niedernhofer LJ. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. *EBioMedicine*. 2018;36:18–28. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.09.015
- Huang Y, He Y, Makarczyk MJ, Lin H. Senolytic peptide FOXO4-DRI selectively removes senescent cells from *in vitro* expanded human

- chondrocytes. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:677576. doi: 10.3389/fbioe.2021.677576
24. Iida K, Naiki T, Naiki-Ito A, Suzuki S, Kato H, Nozaki S, Nagai T, Etani T, Nagayasu Y, Ando R, Kawai N, Yasui T, Takahashi S. Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin pathway. *Cancer Sci.* 2020;111:1165–1179. doi: 10.1111/cas.14334
25. Takaya K, Ishii T, Asou T, Kishi K. Navitoclax (ABT-263) rejuvenates human skin by eliminating senescent dermal fibroblasts in a mouse/human chimeric model. *Rejuvenation Res.* 2023;26:9–20. doi: 10.1089/rej.2022.0048
26. Chung H, Kim C. Nutlin-3a for age-related macular degeneration. *Aging (Albany NY).* 2022;14:5614–5616. doi: 10.18632/aging.204187
27. Wang Y, Chang J, Liu X, Zhang X, Zhang S, Zhang X, Zhou D, Zheng G. Discovery of piperlongumine as a potential novel lead for the development of senolytic agents. *Aging (Albany NY).* 2016;8:2915–2926. doi: 10.18632/aging.101100
28. Wang R, Yu Z, Sunchu B, Shoaf J, Dang I, Zhao S, Caples K, Bradley L, Beaver LM, Ho E, Löhr CV, Perez VI. Rapamycin inhibits the secretory phenotype of senescent cells by a Nrf2-independent mechanism. *Aging Cell.* 2017;16:564–574. doi: 10.1111/accel.12587
29. Powers MV, Valenti M, Miranda S, Maloney A, Eccles SA, Thomas G, Clarke PA, Workman P. Mode of cell death induced by the HSP-90 inhibitor 17-AAG (tanespimycin) is dependent on the expression of pro-apoptotic BAX. *Oncotarget.* 2013;4:1963–1975. doi: 10.18632/oncotarget.1419
30. Harris DT, Hilgaertner J, Simonson C, Ablin RJ, Badowski M. Cell-based therapy for epithelial wounds. *Cytotherapy.* 2012;14:802–810. doi: 10.3109/14653249.2012.671520
31. Pippias M, Jager KJ, Åsberg A, Berger SP, Finne P, Heaf JG, Kerschbaum J, Lempinen M, Magaz Á, Massy ZA, Stel VS. Young deceased donor kidneys show a survival benefit over older donor kidneys in transplant recipients aged 20–50 years: A study by the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:534–543. doi: 10.1093/ndt/gfy268
32. Iske J, Matsunaga T, Zhou H, Tullius SG. Donor and recipient age-mismatches: The potential of transferring senescence. *Front Immunol.* 2021;12:671479. doi: 10.3389/fimmu.2021.671479
33. Keren A, Bertolini M, Keren Y, Ullmann Y, Paus R, Gilhar A. Human organ rejuvenation by VEGF-A: Lessons from the skin. *Sci Adv.* 2022;8:eabm6756. doi: 10.1126/sciadv.abm6756
34. Wang L, Wei J, Da Fonseca Ferreira A, Wang H, Zhang L, Zhang Q, Bellio MA, Chu XM, Khan A, Jayaweera D, Hare JM, Dong C. Rejuvenation of senescent endothelial progenitor cells by extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5:1127–1141. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.08.005
35. Grigorian-Shamagian L, Liu W, Fereydooni S, Middleton RC, Valle J, Cho JH, Marban E. Cardiac and systemic rejuvenation after cardiosphere-derived cell therapy in senescent rats. *Eur Heart J.* 2017;38:2957–2967. doi: 10.1093/eurheartj/ehx454
36. Brunet A, Goodell MA, Rando TA. Ageing and rejuvenation of tissue stem cells and their niches. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023;24:45–62. doi: 10.1038/s41580-022-00510-w
37. Chulpanova DS, Kitaeva KV, Tazetdinova LG, James V, Rizvanov AA, Solovyeva VV. Application of mesenchymal stem cells for therapeutic agent delivery in anti-tumor treatment. *Front Pharmacol.* 2018;9:1–10. doi: 10.3389/fphar.2018.00259
38. Awad ME, Hussein KA, Helwa I, Abdelsamid MF, Aguilar-Perez A, Mohsen I, Hunter M, Hamrick MW, Isales CM, Elsalanty M, Hill WD, Fulzele S. Meta-analysis and evidence base for the efficacy of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in knee cartilage repair: Methodological guidelines and quality assessment. *Stem Cells Int.* 2019;2019:3826054. doi: 10.1155/2019/3826054
39. Gasanova SYu. Cell therapy for destructive pancreatitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2022;(9):50–55. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia202209150
40. Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, Rojewski M, Gjengedal H, Yassin MA, Feng X, Skaale S, Berge T, Rosen A, Shi XQ, Ahmed AB, Gjertsen BT, Schrezenmeier H, Layrolle P. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9:213. doi: 10.1186/s13287-018-0951-9
41. Zarei F, Abbaszadeh A. Application of cell therapy for anti-aging facial skin. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019;14:244–248. doi: 10.2174/1574888X1366618111313415
42. Zhang DY, Gao T, Xu RJ, Sun L, Zhang CF, Bai L, Chen W, Liu KY, Zhou Y, Jiao X, Zhang GH, Guo RL, Li JX, Gao Y, Jiao WJ, Tian H. SIRT3 transfection of aged human bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves cell therapy-mediated myocardial repair. *Rejuvenation Res.* 2020;23:453–464. doi: 10.1038/s41598-023-40543-5
43. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jelec Z, Cukelj F, Maticic V, Vrdoljak T, Hudetz D, Hajsok H, Boric I. Knee osteoarthritis: A review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. *Genes (Basel).* 2020;11:854. doi: 10.3390/genes11080854
44. Yang JM, Chung S, Yun K, Kim B, So S, Kang S, Kang E, Lee JY. Long-term effects of human induced pluripotent stem cell-derived retinal cell transplantation in Pde6b knockout rats. *Exp Mol Med.* 2021;53:631–642. doi: 10.1038/s12276-021-00588-w
45. Martin-Lopez M, Gonzalez-Munoz E, Gomez-Gonzalez E, Sanchez-Pernate R, Marquez-Rivas J, Fernandez-Munoz B. Modeling chronic cervical spinal cord injury in aged rats for cell therapy studies. *J Clin Neurosci.* 2021;94:76–85. doi: 10.1016/j.jocn.2021.09.042
46. Liu D, Zhu M, Zhang Y, Diao Y. Crossing the blood-brain barrier with AAV vectors. *Metab Brain Dis.* 2021;36:45–52. doi: 10.1007/s11011-020-00630-2
47. Epstein BE, Schaffer DV. Combining engineered nucleases with adeno-associated viral vectors for therapeutic gene editing. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1016:29–42. doi: 10.1007/978-3-319-63904-8_2
48. Jaijyan DK, Selariu A, Cruz-Cosme R, Tong M, Yang S, Stefa A, Kekich D, Sadoshima J, Herbig U, Tang Q, Church G, Parrish EL, Zhu H. New intranasal and injectable gene therapy for healthy life extension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022;119:e2121499119. doi: 10.1073/pnas.2121499119
49. Li Z, Zhang Y, Sui S, Hua Y, Zhao A, Tian X, Wang R, Guo W, Yu W, Zou K, Deng W, He L, Zou L. Targeting HMGB3/hTERT axis for radio-resistance in cervical cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39:243. doi: 10.1186/s13046-020-01737-1
50. Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y, Hasegawa H, Yamashita T, Nakatani K, Saito Y, Okamoto N, Kurumatani N, Namba N, Kitaoka T, Ozono K, Sakai T, Hataya H, Ichikawa S, Imel EA, Econs MJ, Nabeshima Y. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;398:513–518. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.06.110
51. Xiang T, Luo X, Zeng C, Li S, Ma M, Wu Y. Klotho ameliorated cognitive deficits in a temporal lobe epilepsy rat model by inhibiting ferroptosis. *Brain Res.* 2021;1772:147668. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147668
52. Xiang T, Luo X, Ye L, Huang H, Wu Y. Klotho alleviates NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation in a temporal lobe epilepsy rat model by activating the Nrf2 signaling pathway. *Epilepsy Behav.* 2022;128:108509. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108509

53. Wang Y, Sun Z. Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage. *Hypertension*. 2009;54:810–817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134320

54. Roig-Soriano J, Grinan-Ferre C, Espinosa-Parrilla JF, Abraham CR, Bosch A, Pallas M, Chillon M. AAV-mediated expression of secreted and transmembrane aKlotho isoforms rescues relevant aging hallmarks in senescent SAMP8 mice. *Aging Cell*. 2022;21:e13581. doi: 10.1111/accel.13581

55. Fan J, Wang S, Chen K, Sun Z. Aging impairs arterial compliance via Klotho-mediated downregulation of B-cell population and IgG levels. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79:494. doi: 10.1007/s00018-022-04512-x

56. Sewell PE, Ediriweera D, Gomez Rios E, Guadarrama OA, Eusebio Y, Gonzalez L, Parrish EL. Safety study of AAV hTert and Klotho gene transfer therapy for dementia. *J Regen Biol Med*. 2021;3:1–15. doi: 10.37191/Mapsci-2582-385X-3(6)-097

57. Jimenez V, Jambrija C, Casana E, Sacristan V, Muñoz S, Darriba S, Rodó J, Mallol C, Garcia M, León X, Marcó S, Ribera A, Elias I, Casellas A, Grass I, Elias G, Ferré T, Motas S, Franckhauser S, Mulero F, Navarro M, Haurigot V, Ruberte J, Bosch F. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Mol Med*. 2018;10:1–24. doi: 10.15252/emmm.201708791

58. Villarroya J, Gallego-Escuredo JM, Delgado-Angles A, Cairo M, Moure R, Gracia Mateo M, Domingo JC, Domingo P, Giralt M, Villarroya F. Aging is associated with increased FGF21 levels but unaltered FGF21 responsiveness in adipose tissue. *Aging Cell*. 2018;17:e12822. doi: 10.1111/accel.12822

59. Davidsohn N, Pezone M, Vernet A, Graveline A, Oliver D, Slomovic S, Punthambaker S, Sun X, Liao R, Bonventre JV, Church GM. A single combination gene therapy treats multiple age-related diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:23505–23511. doi: 10.1073/pnas.1910073116

ОБ АВТОРАХ

***Китаева Кристина Викторовна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., НИЛ OpenLab генные и клеточные технологии, доц., каф. генетики, ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; ORCID: 0000-0002-0704-8141; eLibrary SPIN: 6937-6311; e-mail: olleth@mail.ru

Соловьева Валерия Владимировна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотр., НИЛ OpenLab генные и клеточные технологии, доц., каф. генетики, ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; ORCID: 0000-0002-8776-3662; eLibrary SPIN: 8796-3760; e-mail: solovyovavv@gmail.com

Филин Иван Юрьевич, науч. сотр., НИЛ OpenLab генные и клеточные технологии, асс., каф. генетики, ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; ORCID: 0000-0002-3661-0527; eLibrary SPIN: 7595-0257; e-mail: filin.ivy@gmail.com

Мухамедшина Яна Олеговна, д-р мед. наук, ведущий науч. сотр., НИЛ OpenLab генные и клеточные технологии, ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; доц., каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; ORCID: 0000-0002-9435-340X; eLibrary SPIN: 8569-9002; e-mail: YOMuhamedshina@kpfu.ru

Ризванов Альберт Анатольевич, д-р биол. наук, гл. науч. сотр., НИЛ OpenLab генные и клеточные технологии, проф., каф. генетики, ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; ORCID: 0000-0002-9427-5739; eLibrary SPIN: 7031-5996; e-mail: albert.Rizvanov@kpfu.ru

AUTHORS' INFO

***Kristina V. Kitaeva**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, OpenLab Genetic and Cellular Technologies Research Laboratory, Assoc. Prof., Depart. of Genetics, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; ORCID: 0000-0002-0704-8141; eLibrary SPIN: 6937-6311; e-mail: olleth@mail.ru

Valeriya V. Solovyeva, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, OpenLab Genetic and Cellular Technologies Research Laboratory, Assoc. Prof., Depart. of Genetics, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; ORCID: 0000-0002-8776-3662; eLibrary SPIN: 8796-3760; e-mail: solovyovavv@gmail.com

Ivan Yu. Filin, Research Fellow, OpenLab Genetic and Cellular Technologies Research Laboratory, Assistant, Depart. of Genetics, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; ORCID: 0000-0002-3661-0527; eLibrary SPIN: 7595-0257; e-mail: filin.ivy@gmail.com

Yana O. Mukhamedshina, MD, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, OpenLab Genetic and Cellular Technologies Research Laboratory, Kazan (Volga Region) Federal University; Assoc. Prof., Depart. of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ORCID: 0000-0002-9435-340X; eLibrary SPIN: 8569-9002; e-mail: YOMuhamedshina@kpfu.ru

Albert A. Rizvanov, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, OpenLab Genetic and Cellular Technologies Research Laboratory, Prof., Depart. of Genetics, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; ORCID: 0000-0002-9427-5739; eLibrary SPIN: 7031-5996; e-mail: albert.Rizvanov@kpfu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author