

КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ И ЕГО БИОМАРКЕРЫ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

**Борукаева И.Х.,
Хараева З.Ф.,
Тхабисимова И.К.,
Хадзугов А.Б.,
Умов Т.А.,
Шогенов Б.М.,
Кунижев А.М.**

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский
государственный университет им.
Х.М. Бербекова», (360004, Кабардино-
Балкарская Республика г. Нальчик,
ул. Чернышевского, 173, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Борукаева Ирина Хасанбиевна,
e-mail: irborukaeva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Резюме. Старение населения сопровождается ростом частоты возрастных заболеваний, включая онкологические, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые патологии. Одним из ключевых механизмов этих процессов является клеточная сенесценция – необратимая остановка деления клеток при сохранении их метаболической активности. С возрастом такие клетки накапливаются, способствуют хроническому воспалению и нарушению тканевого гомеостаза. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка надёжных биомаркеров клеточного старения.

Цель обзора. Представить обзор современных данных о клеточном старении: рассмотреть его понятие и значение в патофизиологии, ключевые молекулярные механизмы, различные типы биомаркеров сенесценции и методы их обнаружения, а также клиническое значение этих биомаркеров, трудности и перспективы их применения.

Материалы и методы. Проведён поиск и анализ отечественных и зарубежных научных источников в базах данных Pubmed, eLibrary.Ru, Scopus, Google scholar, находящихся в свободном доступе с 2011 по 2025 гг.

Результаты и их обсуждение. Представлена классификация биомаркеров клеточного старения, включающая генетические маркеры, такие как укорочение теломер; эпигенетические – изменения в метилировании молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты и формирование специфических гетерохроматиновых очагов; белковые – повышение экспрессии ингибиторов клеточного цикла и провоспалительных молекул, секретируемых стареющими клетками; эндокринные – уровень дегидроэпиандростерона сульфата, кортизола и инсулиноподобного фактора роста первого типа; а также метаболические – активность бета-галактозидазы, накопление липофусцина и повышение концентрации активных форм кислорода. Клиническая значимость этих биомаркеров заключается в оценке биологического возраста, стратификации риска возраст-ассоциированных заболеваний и мониторинга эффективности геропротекторных и сенолитических препаратов.

Заключение. Обоснована необходимость комплексного подхода к оценке клеточного старения, сочетающего молекулярные и метаболические показатели. Отмечены перспективы создания стандартизированной панели биомаркеров («паспорта старения») для внедрения в клиническую практику и персонализированную медицину.

Ключевые слова: клеточное старение, сенесценция, биомаркеры, теломеры, сенесцент-ассоциированный секреторный фенотип, эпигенетические часы, биологический возраст

Статья поступила: 01.06.2025
Статья принята: 06.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Борукаева И.Х., Хараева З.Ф., Тхабисимова И.К., Хадзугов А.Б., Умов Т.А., Шогенов Б.М., Кунижев А.М. Клеточное старение и его биомаркеры: патофизиологическое значение, молекулярные механизмы и клинические перспективы. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 127-138. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.11

CELLULAR SENESCENCE AND SENESCENCE BIOMARKERS: PATHOPHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE, MOLECULAR MECHANISMS, AND CLINICAL PERSPECTIVES

**Borukaeva I.Kh.,
Kharaeva Z.F.,
Tkhabisimova I.K.,
Khadzugov A.B.,
Umov T.A.,
Shogenov B.M.,
Kunizhev A.M.**

Kabardino-Balkarian State University
named after H.M. Berbekov
(Chernyshevsky St., 173, Nalchik, 360004,
Kabardino-Balkarian Republic, Russian
Federation)

Corresponding author:
Irina Kh. Borukaeva,
e-mail: irborukaeva@yandex.ru

RESUME

Population aging is accompanied by an increasing incidence of age-related diseases, including oncological, neurodegenerative, and cardiovascular pathologies. One of the key mechanisms underlying these processes is cellular senescence – an irreversible arrest of cell division while maintaining metabolic activity. With age, such cells accumulate, contribute to chronic inflammation, and disrupt tissue homeostasis. In this context, the development of reliable biomarkers of cellular aging is becoming particularly relevant.

The aim. To provide an overview of current data on cellular senescence: consider its concept and significance in pathophysiology, key molecular mechanisms, various types of senescence biomarkers and methods for their detection, as well as the clinical significance of these biomarkers, difficulties and prospects for their application.

Materials and methods. Search and analysis of domestic and international scientific sources were conducted using databases such as PubMed, eLibrary.ru, Scopus, and Google Scholar, as well as open-access resources available covering the period from 2011 to 2025.

Results and discussion. This study presents a comprehensive classification of cellular aging biomarkers, encompassing genetic, epigenetic, protein, endocrine, and metabolic indicators. Genetic markers include telomere shortening, while epigenetic markers involve alterations in DNA methylation and the formation of specific heterochromatin foci. Protein biomarkers are characterized by increased expression of cell cycle inhibitors and pro-inflammatory molecules secreted by senescent cells. Endocrine markers comprise levels of dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol, and insulin-like growth factor 1. Metabolic markers include elevated β -galactosidase activity, lipofuscin accumulation, and increased concentrations of reactive oxygen species. The clinical relevance of these biomarkers lies in their utility for assessing biological age, stratifying the risk of age-related diseases, and monitoring the efficacy of geroprotective and senolytic interventions.

Conclusion. The necessity of a comprehensive approach to the assessment of cellular aging is substantiated, integrating molecular, metabolic, and functional parameters. The review highlights the prospects for developing a standardized panel of biomarkers (an "aging passport") for implementation in clinical practice and personalized medicine.

Keywords: cell aging, senescence, biomarkers, telomeres, senescence-associated secretory phenotype, epigenetic clock, biological age

Received: 01.06.2025
Accepted: 06.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Borukaeva I.Kh., Kharaeva Z.F., Tkhabisimova I.K., Khadzugov A.B., Umov T.A., Shogenov B.M., Kunizhev A.M. Cellular senescence and senescence biomarkers: pathophysiological significance, molecular mechanisms, and clinical perspectives. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 127-138. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.11

ВВЕДЕНИЕ

Население планеты стремительно стареет, что приводит к росту распространённости возраст-ассоциированных заболеваний – от злокачественных новообразований и саркопении до нейродегенеративных нарушений, артрита и сердечно-сосудистой патологии [1]. Биологическое старение рассматривается как основная причина многих из этих состояний. Одним из ключевых процессов старения является клеточное старение (сенесценция) — состояние необратимой утраты клеткой способности к делению при сохранении метаболической активности. Стареющие клетки накапливаются в тканях с возрастом и характеризуются остановкой клеточного цикла на фоне секреции множества биологически активных факторов, известного как сенесцент-ассоциированный секреторный фенотип (англ. *senescence-associated secretory phenotype*, SASP) [2]. SASP-факторы (цитокины, хемокины, протеазы и др.) вызывают хроническое воспаление и дисфункцию тканей, а также способны индуцировать сенесценцию соседних клеток [3]. Таким образом, накопление сенесцентных клеток с возрастом рассматривается как одна из причин прогрессирования возрастных заболеваний [4]. С другой стороны, сенесценция выполняет и физиологические функции: она участвует в ремоделировании тканей при эмбриогенезе и заживлении ран, а также служит механизмом противоопухолевой защиты, предотвращая бесконтрольную пролиферацию повреждённых клеток. Баланс этих эффектов определяет вклад сенесцентных клеток в патофизиологию возрастных заболеваний: превышение порога накопления таких клеток ведёт к повреждению тканей и развитию патологий старения.

Для исследования и контроля процессов клеточного старения и накопления сенесцентных клеток необходимы надёжные биомаркеры. В последние годы выявлен ряд таких характерных признаков (молекулярных «меток») сенесцентных клеток как активность β-галактозидазы, укорочение теломер, экспрессия ингибиторов клеточного цикла p16INK4a и p21CIP1, специфические эпигенетические изменения и профиль секретируемых цитокинов SASP [5, 6]. Однако в настоящее время не существует единого универсального маркера, однозначно идентифицирующего все сенесцентные клетки. Каждый из предлагаемых биомаркеров имеет ограничения по специфичности и чувствительности, и для надёжного выявления старения клеток рекомендуется использовать их комплекс.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Представить обзор современных данных о клеточном старении: рассмотреть его понятие и значение в патофизиологии, ключевые молекулярные механизмы, различные типы биомаркеров сенесценции

и методы их обнаружения, а также клиническое значение этих биомаркеров, трудности и перспективы их применения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён поиск и анализ 120 научных источников в базах данных Pubmed, eLibrary.ru, Scopus, Google scholar, находящихся в свободном доступе с 2011 по 2025 гг. с использованием таких поисковых запросов, как «клеточное старение», «сенесценция», «маркеры старения», «SASP», «cellular senescence», «senescence», «senescence markers» из которых 80 отобраны. Критерием отбора публикаций являлся их высокий методологический уровень; тезисы, резюме и дублирующая информация были исключены из анализа.

Научная новизна настоящего обзора заключается в систематизированной интеграции данных о биомаркерах клеточного старения – от генетических и эпигенетических до белковых, метаболических и эндокринных – с акцентом на их взаимосвязь с молекулярными механизмами сенесценции и клинической значимостью. Впервые в отечественной литературе представлены современные данные о сигнальных путях активации SASP, роли cGAS-STING и GATA4/NF-κB путей в регуляции провоспалительного фенотипа, а также возможности использования совокупности биомаркеров для оценки биологического возраста, стратификации риска и оценки эффективности антивозрастной терапии. Обзор подчёркивает необходимость системного подхода в диагностике старения и обосновывает перспективу создания стандартизированного «паспорта старения» как инструмента персонализированной медицины.

ПОНЯТИЕ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Под термином клеточное старение понимают состояние, при котором соматическая клетка утрачивает способность к делению, находясь в состоянии стойкого ареста клеточного цикла (преимущественно на границе G1/S-фазы) [7]. Впервые феномен ограниченной пролиферативной способности клеток был описан Л. Хейфликом в 1961 г. на культуре фибробластов человека; предел числа делений клеток получил название «предел Хейфлика» [8]. Причиной репликативной сенесценции является постепенное укорочение теломер при каждом клеточном делении, что приводит к активации ответа на повреждение ДНК. В этих условиях запускается сигнальный путь cGAS-STING, распознающий цитозольную ДНК и инициирующий продукцию интерферонов и провоспалительных цитокинов [9, 10]. Параллельно стабилизация транскрипционного фактора GATA4 активирует путь NF-κB, усиливая экспрессию компонентов SASP и способствуя развитию хронического воспаления [11]. В норме фермент теломеразы,

способный поддерживать длину теломер, не активен в соматических клетках (кроме стволовых) и это ограничивает их потенциальное число делений. Следует отличать сенесцентные клетки от покоящихся: клеточный покой (G0-фаза) обратим, и после соответствующих сигналов клетки способны возобновить пролиферацию, тогда как сенесцентные клетки необратимо утрачивают пролиферативный потенциал. Исключение составляют некоторые опухолевые клетки, пережившие сенесценцию: в отдельных условиях они могут выйти из этого состояния и возобновить цикл деления [12].

Помимо естественного репликативного старения, обусловленного теломерным механизмом, клетка может перейти в состояние сенесценции преждевременно под воздействием сильных стрессорных факторов. Стресс-индуцированный преждевременный сенесценс инициируется различными сигналами клеточного повреждения, не обусловленными репликативным старением. К таким триггерам относятся онкогенная активация (например, гиперактивация онкогена RAS), окислительный стресс, действие химических токсинов и ионизирующего излучения. Эти факторы способны преждевременно активировать сигнальные каскады, ведущие к устойчивому клеточному старению [13]. По сути, различные пути инициируют общую исходную реакцию – устойчивую остановку клеточного цикла посредством активации рецепторов повреждения ДНК и антипролиферативных сигнальных путей (p53/p21WAF1 и p16INK4a/pRB) [14].

При этом сенесцентные клетки характеризуются рядом типичных изменений: повышена экспрессия генов выживания и ингибиторов апоптоза (например, BCL-2), активно продуцируются ингибиторы циклин-зависимых киназ (p16INK4a, p21CIP1), снижается активность проапоптотических каспаз [15, 16]. В ядрах формируются очаги гетерохроматина, ассоциированные со старением (англ. *senescence-associated heterochromatin foci* – SAHF), а также очаги устойчивого повреждения ДНК (например, γ H2AX-фокусы), отражающие неустрашимый поврежденный участок генома. Нарастающая секреция цитокинов и факторов ремоделирования матрикса дополняет портрет сенесцентной клетки, усиливая ауто- и паракринное поддержание состояния старения [17].

В контексте патофизиологии старения организма клеточное старение играет двойственную роль. С одной стороны, сенесценция – важный защитный механизм против опухолевой трансформации клеток; необратимый арест жизненного цикла препятствует размножению повреждённых или онкогенно активированных клеток, предотвращая развитие рака [18]. Кроме того, запрограммированная сенесценция клеток наблюдается при нормальном эмбриональном развитии и в процессах заживления ран, где она способствует правильному формированию тканей и подавлению избыточной пролиферации [19]. В этих случаях сенесцентные клетки своевременно устраняются иммунной системой, не вызывая хронического повреждения. С другой стороны, длительное персистирование

сенесцентных клеток в тканях оказывает негативный эффект: накопление таких клеток ведёт к истощению репаративного и регенераторного потенциала тканей, хронизации воспаления за счёт SASP и, как следствие, к развитию возрастных патологий [20]. Сенесцентные клетки обнаруживаются в повышенном количестве в тех органах, которые больше страдают при старении (сердце, лёгкие, почки, сосуды и др.), и их накопление ассоциировано с болезнями, такими как атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет и др. Таким образом, клеточное старение является не только маркером биологического возраста тканей, но и активным участником патофизиологических процессов при старении организма.

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТЧНОГО СТАРЕНИЯ

Арест клеточного цикла, опосредованный путём p53/p21. Одним из главных триггеров запуска сенесценции является необратимое повреждение ДНК. Накапливающееся укорочение теломер воспринимается клеткой как двухцепочечный разрыв ДНК и активирует каскад ответа на повреждение ДНК (англ. *DNA damage response*, DDR) [21]. При этом ключевую роль играют сенсоры повреждений ATM и ATR – протеинкиназы, которые рекрутируются к повреждённым участкам хроматина и фосфорилируют ряд субстратов, включая гистон H2AX (маркер γ H2AX) и киназы контрольных точек CHK1/CHK2 (*checkpoint kinase 1, 2*) [22, 23]. В результате активируется транскрипционный фактор p53, который выходит из-под контроля своего ингибитора MDM2 и накапливается в ядре. p53 непосредственно инициирует экспрессию гена *CDKN1A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1A*), кодирующего белок p21CIP1/WAF1 – ингибитор циклин-зависимой киназы CDK2 (*cyclin-dependent kinase 2*). Повышение уровня p21 приводит к блокаде активности комплекса циклин E/CDK2, вследствие чего ретинобластомный белок RB не подвергается фосфорилированию и остаётся в активной гипофосфорилированной форме [24]. Это приводит к остановке клеточного цикла в G1-фазе: гипофосфорилированный RB образует комплекс с фактором транскрипции E2F и подавляет все гены, необходимые для перехода к синтезу ДНК, дополнительно привлекая хроматин-ремоделирующие ферменты для поддержания репрессивных участков гетерохроматина [25]. Таким образом, активация оси p53/p21 является универсальным ответом на повреждение генома, обеспечивая быстрый арест пролиферации клетки.

Альтернативный путь остановки клеточного цикла через сигнальную ось p16^{INK4a}/RB. Другой важный механизм сенесценции независим от p53 и чаще запускается при онкогенной или стрессовой стимуляции. Онкогенный сигнал (например, мутантный RAS) активирует каскад MAP-киназ (*mitogen-activated protein kinases*, ERK), которые через промежуточные киназы MKK3/6 (*MAP kinase kinases 3,6*)

включают стресс-активируемую киназу p38MAPK (*p38 mitogen-activated protein kinase*) [26]. Последняя индуцирует сенесценцию двумя способами: 1) посредством деградации поликомб-репрессора BMI1 (*polycomb group repressor protein BMI1*), что снимает блок с локуса CDKN2A и приводит к экспрессии гена p16INK4a [27]; 2) через активацию транскрипционного фактора ETS1, который усиливает транскрипцию p16INK4a [28]. В итоге уровень p16INK4a резко повышается. Этот белок связывается с комплексами циклин D/CDK4(6) и ингибирует их, предотвращая фосфорилирование RB на поздней G1-стадии [29]. RB остаётся гипофосфорилированным и блокирует транскрипцию E2F-зависимых генов, аналогично описанному выше, что закрепляет состояние остановки клеточного цикла. Оба пути – p53-зависимый и p16INK4a-зависимый – сходятся на поддержании активного RB, поэтому считаются дублирующими механизмами обеспечения стойкой сенесценции клетки [30]. В разных типах клеток вклад этих путей может различаться: например, в одних случаях сенесценция преимущественно опосредована через p21 (при сильном генотоксическом стрессовом повреждении), а в других доминирует индукция p16 (при митогенном или окислительном стрессе).

Секреторный фенотип, ассоциированный с сенесценцией (SASP). Неотъемлемой чертой сенесцентных клеток является перестройка их секреторной активности – формирование SASP. Стареющая клетка начинает экспрессировать провоспалительные цитокины (например, IL-6, IL-8), хемокины, факторы роста, ферменты внеклеточного матрикса (металлопротеиназы) и др. [31]. Состав медиаторов может варьировать в зависимости от типа клетки и характера индуцировавшего сенесценцию стимула, но в целом они отвечают за паракринные эффекты сенесцентных клеток [32]. Механизмы активации SASP связаны с сигнальными путями врождённого иммунного ответа. Показано, что при долговременном повреждении ДНК часть ядерной ДНК может высвобождаться в цитоплазму сенесцентной клетки (например, в результате деградации ламина B1) и распознаётся системой датчиков ДНК [33]. Цитозольный фермент cGAS связывает обломки ДНК и продуцирует циклический динуклеотид cGAMP – второй мессенджер, активирующий мембранный белок STING на эндоплазматическом ретикулуме [34]. Активированный STING рекрутирует киназу TBK1, которая фосфорилирует ключевые транскрипционные факторы противовирусного ответа IRF3 и NF-κB, вызывая их транслокацию в ядро [35]. NF-κB, в свою очередь, запускает транскрипцию множества провоспалительных генов SASP.

Другим датчиком повреждения, вносящим вклад в SASP, является транскрипционный фактор GATA4 – в норме он подвергается деградации через аутофагию, но при активации DDR и ATM/ATR-киназ GATA4 стабилизируется и индуцирует экспрессию SASP-генов также посредством активации NF-κB [36]. Для ограничения избыточной продукции компонентов SASP в клетках функционирует защитный механизм, опосредованный

микроРНК miR-146a. Экспрессия этой микроРНК приводит к подавлению сигнальных молекул IRAK1 и TRAF6 в каскаде NF-κB, тем самым снижая уровень провоспалительной активности [37]. В результате сеть сигнальных путей (cGAS-STING, GATA4/NF-κB, JAK/STAT и др.) регулирует SASP таким образом, чтобы обеспечить баланс между необходимыми для тканевого ремоделирования эффектами и предотвращением избыточного повреждения окружающих тканей.

ТИПЫ БИОМАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

Генетические маркеры. К этой категории относятся изменения на уровне ДНК, прежде всего укорочение теломер и накопление признаков неустраняемого повреждения генома. Длина теломер давно рассматривается как показатель репликативного старения: укорочение теломер до критического предела служит «отсчетом» числа делений и коррелирует с возрастом клетки. Теломерное укорочение считается одним из наиболее часто используемых биомаркеров клеточного старения.

В качестве другого генетического индикатора выступает персистирующий сигнал повреждения ДНК: в сенесцентных клетках обнаруживаются стойкие очаги повреждения ДНК, например, в виде так называемых *telomere-associated DNA damage foci* (TAF) – фокусов DDR, ассоциированных с критически укороченными теломерами [38]. Эти очаги характеризуются присутствием маркеров ответа на разрывы ДНК: γH2AX (фосфорилированный гистон H2AX), 53BP1, активированные ATM/ATR-киназы и др. [39]. Накопление подобных TAF-очагов и общий уровень повреждений ДНК (например, частота γH2AX-фокусов) положительно коррелируют с хронологическим и биологическим возрастом тканей, отражая степень претерпевшего клетками стрессового воздействия. Помимо теломерных нарушений, признаком старения служит снижение активности теломеразы – фермента, поддерживающего теломеры: в стареющих клетках теломеразная активность подавлена, что ускоряет критическое укорочение концов хромосом [40].

Эпигенетические маркеры. Старение клеток сопровождается характерными эпигенетическими перестройками – изменением метилирования ДНК и структуры хроматина. В последние годы разработаны так называемые «эпигенетические часы» – панели специфических сайтов метилирования ДНК, по которым можно судить о биологическом (эпигенетическом) возрасте клетки или организма [41]. Профиль ДНК-метилирования в стареющих клетках отличается от такового в молодых: в целом наблюдается гипометилирование некоторых участков генома на фоне гиперметилирования промоторов генов, вовлечённых в пролиферацию и развитие [42]. По состоянию метилирования десятков и сотен таких локусов строится модель, позволяющая вычислить так называемый эпигенетический возраст.

Показано, что эпигенетические биомаркеры старения (например, часы Хорвата, GrimAge, A.A. Москалёва и др.) выступают предикторами оставшейся продолжительности жизни и риска возраст-ассоциированных заболеваний у человека [43].

Другим пластом эпигенетических маркеров сенесценции являются модификации гистонов и архитектура хроматина. Сенесцентные клетки приобретают гетерохроматиновые участки (SAHF), которые не дают транскрибироваться генам, связанным с клеточным циклом [44]. Эти очаги можно выявлять с помощью окраски ДНК (DAPI) – в ядрах стареющих клеток видны плотные глыбки хроматина. SAHF обогащены метками репрессии – гистонем H3 с триметилированным 9-м лизином (H3K9me3), а также связаны с белками гетерохроматина (HP1) и специфическими вариантами гистонов (например, масрH2A) [45]. Наличие SAHF-фокусов, наряду с вышеупомянутыми TAF-фокусами повреждений ДНК, входит в число характерных морфологических признаков клеточного старения [46].

Белковые маркеры. Данная группа включает в себя как внутриклеточные, так и секретируемые белки, уровень которых меняется при старении клеток. Во-первых, это маркеры остановки клеточного цикла – вышеупомянутые ингибиторы CDK. Повышение экспрессии белков p16INK4a и p21CIP1 является одним из наиболее надёжных индикаторов сенесценции и широко используется для идентификации стареющих клеток [47, 48]. Эти маркеры легко обнаруживаются иммуногистохимически в тканях или методом Вестерн-блоттинга, а также методом ПЦР по матричной РНК. Уровень p16INK4a нарастает с возрастом организма: например, в лимфоцитах периферической крови людей экспрессия гена *CDKN2A* служит показателем «иммунологического старения». Повышение стабилизированного p53 (например, в результате онкогенного стресса) также указывает на активацию программы сенесценции, хотя p53 менее специфичен, так как может также расти при кратковременном стрессовом ответе или апоптозе.

Во-вторых, к белковым биомаркерам сенесценции относятся компоненты SASP – провоспалительные цитокины и факторы роста [49]. Особенно информативны для детекции старения интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8): эти цитокины практически не экспрессируются в пролиферирующих клетках, но секретируются сенесцентными в больших количествах и могут измеряться в культуральной среде или плазме крови [50]. Уровень IL-6 и IL-8, как показали исследования, увеличивается в тканях и сыворотке старых организмов и положительно коррелирует с количеством сенесцентных клеток, находящихся в них [51].

Помимо цитокинов, SASP включает десятки других белков: хемокины MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), фактор роста GDF 15 (*growth differentiation factor 15*), матриксные металлопротеиназы MMP1, MMP3 (*matrix metalloproteinase-1,3*), прокоагулянтный фактор PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) и др. [52]. Их выявление (обычно методами ИФА

или многокомпонентного иммунного анализа) позволяет опосредованно судить о наличии и активности сенесцентных клеток в ткани. В ряде случаев для идентификации стареющих клеток используются также мембранные маркеры, например, молекула адгезии ICAM-1 (CD54) и некоторые рецепторы, которые в норме слабо экспрессированы, но повышаются на поверхности сенесцентных клеток. Такие маркеры позволяют выделять сенесцентные клетки методом проточной цитометрии и изучать их отдельно [53].

Эндокринные маркеры. Важную роль в регуляции процессов старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний играют эндокринные факторы – гормоны и гормоноподобные вещества, отражающие состояние межорганного взаимодействия, метаболической активности и воспалительного фона организма.

Дегидроэпиандростерон и его сульфат (DHEA и DHEA-S) синтезируются преимущественно в коре надпочечников и участвуют в регуляции иммунной, репродуктивной и метаболической функций. Установлено, что с возрастом концентрации данных гормонов в плазме крови снижаются, что ассоциируется с угнетением регенераторного потенциала и прогрессированием хронических воспалительных процессов. Снижение уровня DHEA-S рассматривается как возможный биомаркер эндокринного старения [54].

Хронически повышенный уровень кортизола с увеличением возраста способствует развитию воспалительного ответа, оксидативного стресса и индукции сенесценции клеток. Особенно значимы изменения суточного ритма секреции кортизола, что часто наблюдается в пожилом возрасте и сопровождается нарушениями сна, когнитивной дисфункцией и повышенным риском метаболических нарушений [55, 56].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) синтезируется преимущественно в печени под влиянием гормона роста и регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и репаративные процессы. При старении наблюдается снижение уровня IGF-1, что может способствовать потере клеточной массы и снижению регенеративной способности тканей. Однако высокая активность IGF-1 в некоторых случаях может повышать онкогенный риск, что требует осторожного подхода к его коррекции [57].

При инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усиливаются процессы хронического воспаления, что может индуцировать фенотип сенесцентной клетки. Повышение уровня инсулина рассматривается как один из индикаторов метаболической сенесценции [58].

Снижение уровня мелатонина с возрастом способствует нарушению циркадных ритмов, ухудшению сна и снижению антиоксидантной защиты, что создает условия для ускоренного старения клеток и систем [59].

Фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) участвуют в регуляции репродуктивной функции. В период менопаузы у женщин наблюдается значительное повышение уровня этих гормонов, что отражает снижение активности гонад и может служить эндокринным маркером полового старения.

У мужчин изменения этих гормонов менее выражены, но также имеют диагностическое значение [60, 61].

Повышение уровня лептина способствует активации провоспалительных путей и может усиливать SASP-компоненты. Напротив, адипонектин обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, но его уровень часто снижается при метаболическом синдроме и старении. Дисбаланс этих гормонов отражает изменения в эндокринной функции адипоцитов при старении [62, 63].

При старении возможно развитие субклинического гипотиреоза, сопровождающегося снижением метаболической активности, утомляемостью и нарушением когнитивных функций. Такие сдвиги могут опосредованно способствовать клеточной сенесценции за счёт подавления энергетического метаболизма и репаративных процессов [64].

Эндокринные биомаркеры, такие как DHEA-S, IGF-1, кортизол, инсулин и мелатонин, обладают потенциалом для использования в клинической практике в целях диагностики и мониторинга процессов старения. Их комплексная оценка может быть полезна для прогнозирования рисков развития возраст-ассоциированных заболеваний и разработки персонализированных терапевтических стратегий.

Метаболические маркеры. Старение клеток затрагивает и их обмен веществ, что отражается в изменении активности ряда ферментов и накоплении продуктов метаболизма. Классическим тестом на сенесценцию является обнаружение активности фермента β -галактозидазы при pH 6,0, так называемой сенесцент-ассоциированной β -галактозидазы (SA- β -gal) [65]. β -галактозидаза — это лизосомальный фермент, кодируемый геном GLB1, катализирующий гидролиз β -D-галактозидов (например, лактозы) с образованием глюкозы и галактозы. Повышенная активность SA- β -gal обусловлена увеличением числа лизосом в стареющих клетках и считается одним из наиболее распространённых маркеров: данный тест прост и наглядно выявляет стареющие клетки как синие под микроскопом при соответствующей окраске. Показано, что активность SA- β -gal присутствует во всех типичных сенесцентных клетках и нарастает с возрастом организма (например, в клетках кожи) [66]. Важно отметить, что иногда ложноположительную β -галактозидазную активность могут давать несенесцентные клетки при некоторых условиях (клеточная конфлюэнтность, дефицит сыворотки в культуральной среде и др.) [67], поэтому интерпретацию SA- β -gal рекомендуется проводить в сочетании с другими маркерами. В дополнение к β -галактозидазе перспективным лизосомальным маркером сенесценции является фермент α -фукозидаза, активность которого также повышается в стареющих клетках и, по некоторым данным, более специфична к сенесценции, чем SA- β -gal [68, 69].

Ещё одним признаком старения служит накопление в клетках липофусцина – особого пигментного комплекса, образующегося из остатков переработанных органелл. Липофусцин обладает автофлуоресценцией, благодаря чему его можно обнаруживать

в клетках и тканях (например, в нейронах головного мозга) по нарастающему с возрастом флуоресцентному сигналу либо с помощью специфической окраски Судан-чёрным В [70].

У сенесцентных клеток часто наблюдается «эффект Варбурга» – усиление анаэробного гликолиза даже при наличии кислорода. Это сопровождается накоплением лактата и ацидозом микросреды. Снижение уровня NAD⁺ связано с истощением клеточной энергии и инактивацией NAD-зависимых ферментов (включая сиртуины), что усиливает воспаление и поддерживает SASP [71].

Сенесцентные клетки накапливают липидные капли, а также активируют синтез простагландинов, играющих важную роль в SASP. Повышение β -окисления жирных кислот и изменение фосфолипидного состава мембран также отражают сдвиги в энергетическом балансе.

Наконец, старение обычно сопряжено с нарушением работы митохондрий и увеличением образования реактивных форм кислорода (ROS). В сенесцентных клетках часто повышен уровень митохондриальных ROS, что дополнительно стимулирует DDR и поддерживает развитие SASP [72]. Сами по себе ROS не являются однозначным маркером старения, поскольку их уровень может кратковременно возрастать и при других видах стресса. Тем не менее, персистирующий оксидативный стресс рассматривается как один из механизмов старения, а антиоксиданты способны частично ослаблять фенотип старения клеток. Активные формы кислорода являются важными триггерами клеточной сенесценции, действуя по нескольким путям: ROS индуцируют двухпочечные разрывы, активацию ATM/ATR, γ H2AX и запуск пути p53/p21, вызывающего остановку клеточного цикла. Также повреждение теломер под действием ROS усиливает репликативное старение. ROS вызывают активацию SASP (сенесцент-ассоциированного секреторного фенотипа), в результате чего усиливается экспрессия провоспалительных цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ.

Следует отметить, что активные формы кислорода играют двойственную роль в биологии старения. С одной стороны, они являются мощными медиаторами повреждений, запускающими сенесценцию и возрастные заболевания. С другой – в малых количествах они необходимы для нормального клеточного функционирования и запуска защитных ответов. Поддержание баланса между продукцией ROS и активностью антиоксидантной системы является ключевым фактором замедления старения и продления здоровья.

Важную роль в развитии сенесцентных клеток играет митохондриальная дисфункция, приводящая к увеличению митохондриальной утечки электронов и снижению эффективности дыхательной цепи [73]. В совокупности, перечисленные метаболические сдвиги (лизосомальные ферменты, пигменты старения, ROS) дополняют панель биомаркеров сенесценции наряду с генетическими, эпигенетическими и белковыми показателями.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ

Измерение биомаркеров клеточного старения набирает всё больший интерес в клинической медицине и геронтологии. Один из ключевых вопросов – оценка биологического возраста организма, который может отличаться от календарного. Эпигенетические часы уже продемонстрировали способность предсказывать риск смертности и возникновения возраст-ассоциированных болезней лучше, чем паспортный возраст. Так, большие популяционные исследования показали, что люди с «ускоренным» эпигенетическим старением (эпигенетический возраст выше ожидаемого для данного возраста) имеют повышенный риск общей смертности, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Аналогично, укороченная длина теломер лейкоцитов ассоциируется с повышенной смертностью и множеством хронических болезней старения, хотя её прогностическая ценность менее точна. Среди клеточных маркеров старения, привлекающих внимание клиницистов, – экспрессия p16INK4a в иммунных клетках. Этот показатель предлагают использовать для оценки «иммунологического возраста»: показано, что у пожилых людей уровень p16INK4a в Т-лимфоцитах крови коррелирует с ослаблением иммунитета и восприимчивостью к инфекциям (иммунное старение). В перспективе такой тест мог бы помочь в решении вопроса о целесообразности вакцинации или иммуномодуляции в пожилом возрасте.

Другим направлением является использование сенесцент-ассоциированных биомаркеров для прогноза и ранней диагностики заболеваний. Хроническое системное воспаление («воспаление старения») лежит в основе многих болезней пожилого возраста, а основными его источниками являются именно SASP-факторы, секретируемые сенесцентными клетками. Измеряя концентрации таких маркеров в крови, можно оценить «нагрузку старением» на организм. Недавнее крупномасштабное исследование показало, что повышенные уровни сразу нескольких циркулирующих SASP-маркеров (включая GDF15, IL-6, IL-8 и др.) статистически значимо предсказывают более высокую смертность, утрату физической самостоятельности и развитие сердечной недостаточности у людей пожилого возраста [74]. Эти ассоциации сохранялись даже при учёте традиционных факторов риска (возраста, пола, сопутствующих болезней), а добавление «индекса сенесценции» улучшало точность прогноза по сравнению с обычными моделями [75]. Интересно, что уровни ряда сенесцентных маркеров связаны с определёнными патологиями, например, IL-6, IL-8 и MCP-1 в плазме коррелируют с прогрессированием атеросклероза и снижением когнитивных функций, а повышение PAI-1 и GDF15 ассоциировано с саркопенией и остеопорозом [76-78]. Таким образом, панель из нескольких SASP-факторов может служить своеобразным косвенным биомаркером биологического старения, сигнализируя о риске развития возрастных заболеваний.

Наконец, биомаркеры старения находят применение в качестве мишеней и индикаторов эффективности новых терапевтических подходов. Быстрый прогресс в разработке сенолито-терапевтических средств (препаратов, устраняющих сенесцентные клетки или подавляющих их SASP) требует надёжных критериев для отбора пациентов и оценки успеха терапии [79]. Предполагается, что комбинация системных маркеров (например, уровень нескольких ключевых SASP-факторов в крови, эпигенетический «биологический возраст» и функциональные тесты) позволит выявлять лиц с ускоренным старением, которым особенно показаны геропротекторы [80]. Более того, снижение соответствующих биомаркеров после проведённого лечения будет важнейшим доказательством замедления старения на клеточном уровне. Уже сейчас в пилотных клинических исследованиях сенолитиков оценивают динамику таких показателей. В будущем подобные биомаркеры смогут войти в рутинную клиническую практику врачей для определения индекса старения пациента и на основании которого будет подбираться индивидуальная программа геропротекторного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сенесценция клеток представляет собой ключевой биологический процесс, лежащий в основе как нормального, так и патологического старения организма. Несмотря на первоначально защитную функцию – предотвращение опухолевой трансформации и участие в физиологических процессах, таких как эмбриогенез и заживление ран, – персистенция сенесцентных клеток в тканях с возрастом способствует хронизации воспаления, нарушению тканевого гомеостаза и развитию целого ряда возраст-ассоциированных заболеваний.

Накопление данных клеток связано с активацией SASP, включающего широкий спектр провоспалительных цитокинов, хемокинов, протеаз и факторов ремоделирования внеклеточного матрикса. Паракринное действие этих факторов усугубляет тканевые повреждения и может индуцировать сенесценцию в соседних клетках, формируя «порочный круг» старения.

Идентификация и количественная оценка сенесцентных клеток в организме являются необходимыми как для фундаментального изучения старения, так и для разработки и клинического применения геропротекторных и сенолитических препаратов. Однако универсального маркера сенесценции в настоящее время не существует: каждый биомаркер отражает отдельный аспект фенотипа стареющей клетки и может демонстрировать ограниченную специфичность или чувствительность в различных типах тканей и моделей.

Многообразие доступных биомаркеров – от генетических и эпигенетических до белковых, метаболических и эндокринных – требует комплексного подхода к оценке клеточного старения. Особую перспективу представляют эпигенетические часы, как надёжный интегральный показатель биологического возраста;

маркеры SASP, позволяющие выявлять и мониторировать уровень воспалительной нагрузки, ассоциированной со старением; метаболические индикаторы (включая SA- β -Gal, реактивные формы кислорода, митохондриальные дисфункции), отражающие функциональное состояние клеток; эндокринные параметры, демонстрирующие системные сдвиги в нейроэндокринной регуляции при старении.

Комплексное использование этих биомаркеров открывает возможности для персонализированной медицины в стареющем обществе: оценки индивидуального риска заболеваний, стратификации пациентов для участия в геропротекторных воздействиях, контроля эффективности антивозрастной терапии. Современные подходы к обнаружению старения комбинируют несколько методов, а также используют новые технологии (мультиомный анализ, визуализация *in vivo* и др.), повышающие точность и специфичность диагностики. Применение панелей биомаркеров старения уже сейчас приносит первые плоды, например, даёт возможность спрогнозировать риски для здоровья пожилых людей и оценить эффективность экспериментальных омолаживающих воздействий. В перспективе дальнейшее изучение биомаркеров сенесценции будет способствовать появлению инновационных стратегий продления здоровой жизни, позволяя перейти от концепции лечения отдельных болезней к проактивному управлению процессом старения на клеточном уровне.

Современные достижения молекулярной биологии, геномики и протеомики позволяют надеяться, что в ближайшие годы будет разработан единый стандартизированный «паспорт старения», объединяющий ключевые биомаркеры клеточной сенесценции и биологического возраста. Это, в свою очередь, позволит не только диагностировать старение, но и влиять на него терапевтически с целью увеличения продолжительности и качества жизни.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке внутреничного гранта ФГБОУ ВО КБГУ им. Х.М. Бербекова, договор № 49, и программы развития стратегического академического лидерства «ПРИОРИТЕТ-2030».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Muthamil S, Kim HY, Jang HJ, Lyu JH, Shin UC, Go Y, et al. Biomarkers of Cellular Senescence and Aging: Current State-of-the-Art, Challenges and Future Perspectives. *Adv Biol (Weinh)*. 2024; 8(9): e2400079. doi: 10.1002/adb.202400079
- Wagner KD, Wagner N. The Senescence Markers p16INK4A, p14ARF/p19ARF, and p21 in Organ Development and Homeostasis. *Cells*. 2022; 11(12): 1966. doi: 10.3390/cells11121966
- 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. doi: 10.1111/acel.13338
- Xiang X, Dong C, Zhou L, Liu J, Rabinowitz ZM, Zhang Y, et al. Novel PET Imaging Probe for Quantitative Detection of Senescence In Vivo. *J Med Chem*. 2024; 67(7): 5924-5934. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c00179
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023; 186(2): 243-278. doi: 10.1021/10.1016/j.cell.2022.11.001
- Lu KJ, Sheu JR, Teng RD, Jayakumar T, Chung CL, Hsieh CY. Ability of Local Clearance of Senescent Cells in Ipsilateral Hemisphere to Mitigate Acute Ischemic Brain Injury in Mice. *Int J Biol Sci*. 2023; 19(9): 2835-2847. doi: 10.7150/ijbs.84060
- Eltokhi A, Catterall WA, Gamal El-Din TM. Cell-cycle arrest at the G1/S boundary enhances transient voltage-gated ion channel expression in human and insect cells. *Cell Rep Methods*. 2023; 3(9): 100559. doi: 10.1016/j.crmeth.2023.100559.
- Shay JW, Wright WE. Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000; 1(1): 72-6. doi: 10.1038/35036093
- Kwon J, Bakhom SF. The Cytosolic DNA-Sensing cGAS-STING Pathway in Cancer. *Cancer Discov*. 2020; 10(1): 26-39. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0761
- Zeng PH, Yin WJ. The cGAS/STING signaling pathway: a cross-talk of infection, senescence and tumors. *Cell Cycle*. 2023; 22(1): 38-56. doi: 10.1080/15384101.2022.2109899
- Kang C, Xu Q, Martin TD, Li MZ, Demaria M, Aron L, et al. The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4. *Science*. 2015; 349(6255): aaa5612. doi: 10.1126/science.aaa5612
- Huang W, Hickson LJ, Eirin A, Kirkland JL, Lerman LO. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18(10): 611-627. doi: 10.1038/s41581-022-00601-z
- Wu H, Deng C, Zheng X, Huang Y, Chen C, Gu H. Identification of a novel cellular senescence-related lncRNA signature for prognosis and immune response in osteosarcoma. *Transl Cancer Res*. 2024; 13(7): 3742-3759. doi: 10.21037/tcr-24-163
- Zhang L, Pitcher LE, Yousefzadeh MJ, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Zhu Y. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *J Clin Invest*. 2022; 132(15): e158450. doi: 10.1172/JCI158450
- Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. *Cell Death Differ*. 2022; 29: 946-960. doi: 10.1038/s41418-022-00988-z
- Lai L, Shin GY, Qiu H. The Role of Cell Cycle Regulators in Cell Survival-Dual Functions of Cyclin-Dependent Kinase 20 and p21. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 8504. doi: 10.3390/ijms21228504

17. Han X, Lei Q, Xie J, Liu H, Li J, Zhang X, et al. Potential Regulators of the Senescence-Associated Secretory Phenotype During Senescence and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022; 77(11): 2207-2218. doi: 10.1093/gerona/glac097
18. Schwartz RE, Conboy IM. Non-Intrinsic, Systemic Mechanisms of Cellular Senescence. *Cells*. 2023; 12(24): 2769. doi: 10.3390/cells12242769
19. Loo TM, Miyata K, Tanaka Y, Takahashi A. Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype via the cGAS-STING signaling pathway in cancer. *Cancer Sci*. 2020; 111(2): 304–311. doi: 10.1111/cas.14266
20. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagnagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021; 22(2): 75-95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w
21. St Sauver JL, Weston SA, Atkinson EJ, Mc Gree ME, Mielke MM, White TA, et al. Biomarkers of cellular senescence and risk of death in humans. *Aging Cell*. 2023; 22(12): e14006. doi: 10.1111/acel.14006
22. Кириченко Т.В., Маркина Ю.В., Маркин А.М., Еремин И.И., Деев Р.В. Сенесцентные клетки: терапевтическая мишень в борьбе со старением. *Восстановительные биотехнологии, профилактическая, цифровая и предиктивная медицина*. 2024; 1(3): 5363. [Kirichenko TV, Markina YuV, Markin AM, Eremin II, Deev RV. Senescent cells: a therapeutic target in correction of aging. *Regenerative Biotechnologies, Preventive, Digital and Predictive Medicine*. 2024; 1(3): 53–63. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rbpdpm2024103153
23. Sienkiewicz M, Sroka K, Binienda A, Jurk D, Fichna J. A new face of old cells: An overview about the role of senescence and telomeres in inflammatory bowel diseases. *Ageing Res Rev*. 2023; 91: 102083. doi: 10.1016/j.arr.2023.102083
24. Yan J, Chen S, Yi Z, Zhao R, Zhu J, Ding S, et al. The role of p21 in cellular senescence and aging-related diseases. *Mol Cells*. 2024; 47(11): 100113. doi: 10.1016/j.mocell.2024.100113
25. Swift ML, Sell C, Azizkhan-Clifford J. DNA damage-induced degradation of Sp1 promotes cellular senescence. *Geroscience*. 2022; 44(2): 683-698. doi: 10.1007/s11357-021-00456-5
26. Billimoria R, Bhatt P. Senescence in cancer: Advances in detection and treatment modalities. *Biochem Pharmacol*. 2023; 215: 115739. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115739
27. Ya J, Bayraktutan U. Senolytics and Senomorphics Targeting p38MAPK/NF-κB Pathway Protect Endothelial Cells from Oxidative Stress-Mediated Premature Senescence. *Cells*. 2024; 13(15): 1292. doi: 10.3390/cells13151292
28. Xiao FH, Yu Q, Deng ZL, Yang K, Ye Y, Ge MX, et al. ETS1 acts as a regulator of human healthy aging via decreasing ribosomal activity. *Sci Adv*. 2022; 8(17): eabf2017. doi: 10.1126/sciadv.abf2017
29. Ni M, Peng W, Wang X, Li J. Role of Aging in Ulcerative Colitis Pathogenesis: A Focus on ETS1 as a Promising Biomarker. *J Inflamm Res*. 2025; 18: 1839-1853. doi: 10.2147/JIR.S504040
30. Reimann M, Lee S, Schmitt CA. Cellular senescence: Neither irreversible nor reversible. *J Exp Med*. 2024; 221(4): e20232136. doi: 10.1084/jem.20232136
31. Wang B, Han J, Elisseeff JH, Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024; 25(12): 958-978. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x
32. Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol*. 2020; 99(6): 151108. doi: 10.1016/j.ejcb.2020.151108
33. Saul D, Kosinsky RL, Atkinson EJ, Doolittle ML, Zhang X, LeBrasseur NK, et al. A new gene set identifies senescent cells and predicts senescence-associated pathways across tissues. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 4827. doi: 10.1038/s41467-022-32552-1
34. Huo S, Tang X, Chen W, Gan D, Guo H, Yao Q, et al. Epigenetic regulations of cellular senescence in osteoporosis. *Ageing Res Rev*. 2024; 99: 102235. doi: 10.1016/j.arr.2024.102235
35. Ghosh M, Saha S, Li J, Montrose DC, Martinez LA. p53 engages the cGAS/STING cytosolic DNA sensing pathway for tumor suppression. *Mol Cell*. 2023; 83(2): 266-280. e6. doi: 10.1016/j.molcel.2022.12.023
36. Wang XH, Gao JW, Bao JP, Zhu L, Xie ZY, Chen L, et al. GATA4 promotes the senescence of nucleus pulposus cells via NF-κB pathway. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022; 101: 104676. doi: 10.1016/j.archger.2022.104676
37. Gong H, Chen H, Xiao P, Huang N, Han X, Zhang J, et al. miR-146a impedes the anti-aging effect of AMPK via NAMPT suppression and NAD⁺/SIRT inactivation. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1): 66. doi: 10.1038/s41392-022-00886-3
38. Sławińska N, Krupa R. Molecular Aspects of Senescence and Organismal Ageing-DNA Damage Response, Telomeres, Inflammation and Chromatin. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(2): 590. doi: 10.3390/ijms22020590
39. Miller TE, El Farran CA, Couturier CP, Chen Z, D'Antonio JP, Verga J, et al. Programs, origins and immunomodulatory functions of myeloid cells in glioma. *Nature*. 2025; 640(8060): 1072-1082. doi: 10.1038/s41586-025-08633-8
40. Wang M, Wang H, Wang X, Shen Y, Zhou D, Jiang Y. Identification of cellular senescence-related genes and immune cell infiltration characteristics in intervertebral disc degeneration. *Front Immunol*. 2024; 15: 1439976. doi: 10.3389/fimmu.2024.1439976
41. Pańczyszyn A, Boniewska-Bernacka E, Goc A. The role of telomeres and telomerase in the senescence of postmitotic cells. *DNA Repair (Amst)*. 2020; 95: 102956. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102956
42. Margiotti K, Monaco F, Fabiani M, Mesoraca A, Giorlandino C. Epigenetic Clocks: In Aging-Related and Complex Diseases. *Cytogenet Genome Res*. 2023; 163(5-6): 247-256. doi: 10.1159/000534561
43. Raj K, Horvath S. Current perspectives on the cellular and molecular features of epigenetic ageing. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020; 245(17): 1532-1542. doi: 10.1177/1535370220918329

44. Olan I, Handa T, Narita M. Beyond SAHF: An integrative view of chromatin compartmentalization during senescence. *Curr Opin Cell Biol.* 2023; 83: 102206. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102206
45. Nicetto D, Zaret KS. Role of H3K9me3 heterochromatin in cell identity establishment and maintenance. *Curr Opin Genet Dev.* 2019; 55: 1-10. doi: 10.1016/j.gde.2019.04.013.
46. Olan I, Handa T, Narita M. Beyond SAHF: An integrative view of chromatin compartmentalization during senescence. *Curr Opin Cell Biol.* 2023; 83: 102206. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102206
47. Marcozzi S, Bigossi G, Giuliani ME, Giacconi R, Picacenza F, Cardelli M, et al. Cellular senescence and frailty: a comprehensive insight into the causal links. *Geroscience.* 2023; 45(6): 3267-3305. doi: 10.1007/s11357-023-00960-w
48. Chandra A, Lagnado AB, Farr JN, Doolittle M, Tchkonja T, Kirkland JL, et al. Targeted clearance of p21-but not p16-positive senescent cells prevents radiation-induced osteoporosis and increased marrow adiposity. *Aging Cell.* 2022; 21(5): e13602. doi: 10.1111/ace1.13602
49. Cummings SR, Lui LY, Zaira A, Mau T, Fielding RA, Atkinson EJ, et al. Biomarkers of cellular senescence and major health outcomes in older adults. *Geroscience.* 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01474-9. Epub ahead of print. Erratum in: *Geroscience.* 2025. doi: 10.1007/s11357-025-01619-4
50. Fielding RA, Atkinson EJ, Aversa Z, White TA, Heeren AA, Achenbach SJ, et al. Associations between biomarkers of cellular senescence and physical function in humans: observations from the lifestyle interventions for elders (LIFE) study. *Geroscience.* 2022; 44(6): 2757-2770. doi: 10.1007/s11357-022-00685-2
51. Madaeva IM, Kurashova NA, Titova EV, et al. Growth Differentiation Factor GDF 15 ("Protein of Senility") under Conditions of Oxidative Stress and Intermittent Nocturnal Hypoxia in Patients with Sleep Apnea Syndrome. *Adv Gerontol.* 2024; 14: 61-67. doi: 10.1134/S2079057024600447
52. Артеменков А.А. Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека. *Медицинская иммунология.* 2021; 23(5): 1005-1016. [Artemenkov AA. Age-dependent dysregulation of the immune response in humans. *Medical Immunology (Russia).* 2021;23(5):1005-1016. (In Russ.).] doi: 10.15789/1563-0625-ADO-2192
53. Liu Y, Gu JJ, Yang L, Tsai PC, Guo Y, Xue K, et al. The adhesion molecule ICAM-1 in diffuse large B-cell lymphoma post-rituximab era: relationship with prognostic importance and rituximab resistance. *Aging (Albany NY).* 2020; 13(1): 181-193. doi: 10.18632/aging.202180
54. Wang Q, Wang X, Liu B, Ma S, Zhang F, Sun S, et al. Aging induces region-specific dysregulation of hormone synthesis in the primate adrenal gland. *Nat Aging.* 2024; 4(3): 396-413. doi: 10.1038/s43587-024-00588-1
55. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells.* 2023; 12(23): 2726. doi: 10.3390/cells12232726
56. Gao X, Li F, Liu B, Wang Y, Wang Y, Zhou H. Cellular Senescence in Adrenocortical Biology and Its Disorders. *Cells.* 2021; 10(12): 3474. doi: 10.3390/cells10123474
57. Dowery R, Benhamou D, Benchetrit E, Harel O, Nevelsky A, Zisman-Rozen S, et al. Peripheral B cells repress B-cell regeneration in aging through a TNF- α /IGFBP-1/IGF-1 immune-endocrine axis. *Blood.* 2021; 138(19): 1817-1829. doi: 10.1182/blood.2021012428
58. Lee H, Lee SV. Recent Progress in Regulation of Aging by Insulin/IGF-1 Signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Cells.* 2022; 45(11): 763-770. doi: 10.14348/molcells.2022.0097
59. Jauhari A, Baranov SV, Suofu Y, Kim J, Singh T, Yablonska S, et al. Melatonin inhibits cytosolic mitochondrial DNA-induced neuroinflammatory signaling in accelerated aging and neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2020; 130(6): 3124-3136. doi: 10.1172/JCI135026. Erratum in: *J Clin Invest.* 2021; 131(9): 150328. doi:10.1172/JCI150328
60. Lin LT, Li CJ, Lee YS, Tsui KH. Recombinant Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone Enhance Mitochondrial Function and Metabolism in Aging Female Reproductive Cells. *Int J Mol Sci.* 2024; 26(1): 83. doi: 10.3390/ijms26010083
61. Wang Z, Yang T, Liu S, Chen Y. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells on ovarian and testicular function in aging Sprague-Dawley rats induced by D-galactose. *Cell Cycle.* 2020; 19(18): 2340-2350. doi: 10.1080/15384101.2020.1806434
62. Lu W, Feng W, Lai J, Yuan D, Xiao W, Li Y. Role of adipokines in sarcopenia. *Chin Med J (Engl).* 2023; 136(15): 1794-1804. doi: 10.1097/CM9.0000000000002255
63. Kawakami F, Imai M, Isaka Y, Cookson MR, Maruyama H, Kubo M, et al. LRRK2 negatively regulates glucose tolerance via regulation of membrane translocation of GLUT4 in adipocytes. *FEBS Open Bio.* 2023; 13(12): 2200-2214. doi: 10.1002/2211-5463.13717
64. Kotollosi R, Mirzakhani K, Ahlburg J, Kraft F, Pungsrinont T, Baniahmad A. Thyroid hormone induces cellular senescence in prostate cancer cells through induction of DEC1. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 201: 105689. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105689
65. Rutledge J, Lehallier B, Zarifkar P, Losada PM, Shahid-Besanti M, Western D, et al. Comprehensive proteomics of CSF, plasma, and urine identify DDC and other biomarkers of early Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2024; 147(1): 52. doi: 10.1007/s00401-024-02706-0
66. Valieva Y, Ivanova E, Fayzullin A, Kurkov A, Igrunkova A. Senescence-Associated β -Galactosidase Detection in Pathology. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(10): 2309. doi: 10.3390/diagnostics12102309
67. Marzullo M, El Mai M, Ferreira MG. Whole-mount Senescence-Associated Beta-Galactosidase (SA- β -GAL) Activity Detection Protocol for Adult Zebrafish. *Bio Protoc.* 2022; 12(13): e4457. doi: 10.21769/BioProtoc.4457
68. Cai Y, Zhou H, Zhu Y, Sun Q, Ji Y, Xue A, et al. 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. doi: 10.1038/s41422-020-0314-9

69. Mahmud S, Pitcher LE, Torbenson E, Robbins PD, Zhang L, Dong X. Developing transcriptomic signatures as a biomarker of cellular senescence. *Ageing Res Rev.* 2024; 99: 102403. doi: 10.1016/j.arr.2024.102403
70. Yu S, Chen M, Xu L, Mao E, Sun S. A senescence-based prognostic gene signature for colorectal cancer and identification of the role of SPP1-positive macrophages in tumor senescence. *Front Immunol.* 2023; 14: 1175490. doi: 10.3389/fimmu.2023.1175490
71. Evangelou K, Gorgoulis VG, Sudan Black B. The Specific Histochemical Stain for Lipofuscin: A Novel Method to Detect Senescent Cells. *Methods Mol Biol.* 2017; 1534: 111-119. doi: 10.1007/978-1-4939-6670-7_10
72. Vizioli MG, Liu T, Miller KN, Robertson NA, Gilroy K, Lagnado AB, et al. Mitochondria-to-nucleus retrograde signaling drives formation of cytoplasmic chromatin and inflammation in senescence. *Genes Dev.* 2020; 34(5-6): 428-445. doi: 10.1101/gad.331272.119
73. Lagnado A, Leslie J, Ruchaud-Sparagano MH, Victorelli S, Hirsova P, Ogrodnik M, et al. Neutrophils induce paracrine telomere dysfunction and senescence in ROS-dependent manner. *EMBO J.* 2021; 40(9): e106048. doi: 10.15252/embj.2020106048
74. Salameh Y, Bejaoui Y, El Hajj N. DNA Methylation Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. *Front Genet.* 2020; 11: 171. doi: 10.3389/fgene.2020.00171
75. Kuehnemann C, Wiley CD. Senescent cells at the crossroads of aging, disease, and tissue homeostasis. *Ageing Cell.* 2024; 23(1): e13988. doi: 10.1111/accel.13988
76. Iqbal W, Zhou W. Computational Methods for Single-cell DNA Methylome Analysis. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2023; 21(1): 48-66. doi: 10.1016/j.gpb.2022.05.007
77. Mehdizadeh M, Aguilar M, Thorin E, Ferbeyre G, Nattel S. The role of cellular senescence in cardiac disease: basic biology and clinical relevance. *Nat Rev Cardiol.* 2022; 19(4): 250-264. doi: 10.1038/s41569-021-00624-2
78. Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16(5): 263-275. doi: 10.1038/s41574-020-0335-y
79. McHugh D, Durán I, Gil J. Senescence as a therapeutic target in cancer and age-related diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2025; 24(1): 57-71. doi: 10.1038/s41573-024-01074-4
80. Chambers CR, Ritchie S, Pereira BA, Timpson P. Overcoming the senescence-associated secretory phenotype (SASP): a complex mechanism of resistance in the treatment of cancer. *Mol Oncol.* 2021; 15(12): 3242-3255. doi: 10.1002/1878-0261.13042

Сведения об авторах

Борукаева Ирина Хасанбиевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии человека ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>

Хараева Заира Феликсовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2302-2491>

Тхабисимова Ирина Корнеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: tkhabisim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4065-989X>

Хадзугов Артур Барасбиевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: arturahad1976@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7530-7483>

Умов Тембулат Алимбекович – студент 5 курса специальности Лечебное дело ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: tembulat.umov@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-7152-3576>

Шогенов Батырбек Мусович – студент 5 курса специальности Лечебное дело ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: shogenbratka@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-4967-0589>

Кунизев Ахмед Муаедович – студент 5 курса специальности Лечебное дело ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; e-mail: sskept@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0714-0053>

Information about the authors

Irina Kh. Borukaeva – Dr. Sc. (Med.), head of the Department of Normal and Pathological Human Physiology Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>

Zaira F. Kharaeva – Dr. Sc. (Med.), professor, head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2302-2491>

Irina K. Tkhabisimova – Cand. Sc. (Med.), associate professor, head of the Department of general medical training and medical rehabilitation of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: tkhabisim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4065-989X>

Artur B. Khadzugov – Cand. Sc. (Med.), associate professor of the Department of General medical training and medical rehabilitation of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: arturahad1976@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7530-7483>

Tembulat A. Umov – 5th year student of the General Medicine specialty of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: tembulat.umov@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-7152-3576>

Batyrbek M. Shogenov – 5th year student of the General Medicine specialty of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: shogenbratka@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0008-4967-0589>

Akhmed M. Kunizhev – 5th year student of the General Medicine specialty of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; e-mail: sskept@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0714-0053>