

Д.В. Савицкий<sup>1</sup>, Н.С. Линькова<sup>1,2</sup>, А.С. Дятлова<sup>1</sup>, Т.В. Кветная<sup>1</sup>

## СЕКРЕТОРНЫЙ ФЕНОТИП КЛЕТОК, АССОЦИИРОВАННЫЙ СО СТАРЕНИЕМ, И INFLAMMAGING: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;

<sup>2</sup> Белгородский национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85,  
e-mail: ibg@gerontology.ru

Сенесцентные клетки способствуют развитию возраст-ассоциированных заболеваний через секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP). SASP характеризуется синтезом ряда сигнальных молекул, в том числе провоспалительных цитокинов. SASP способствует развитию состояния хронического, системного, слабовыраженного воспаления, называемого *inflammaging*, которое является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц старших возрастных групп. В обзоре описаны ключевые сигнальные молекулы SASP кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов и их роль в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** SASP, *inflammaging*, сердечно-сосудистая патология, старение

Клеточное старение рассматривается как один из регуляторных механизмов, способных остановить возможную неконтролируемую пролиферацию поврежденных клеток. Клеточное старение также характерно для дифференцированных клеток, подвергшихся воздействию стрессоров (прооксидантные молекулы, радиационное излучение, химиотерапия), повреждающих ДНК и функционально активные белки [33].

Большое количество сенесцентных клеток характеризует ткани как при естественном старении, так и при заболеваниях, ассоциированных с возрастом, в том числе сердечно-сосудистых (ССЗ), сахарном диабете 2-го типа, нарушениях функций опорно-двигательного аппарата, различных видах опухолей и нейродегенеративных расстройствах. Показано, что селективного удаления стареющих клеток достаточно для заметного увеличения продолжительности жизни генетически гетерогенных мышей [7].

Имеются данные о вкладе стареющих клеток в развитие возраст-ассоциированных заболева-

ний, однако механизмы этого процесса до конца не выяснены. Предполагается, что это происходит посредством формирования секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (*senescence-associated secretory phenotype, SASP*), который характеризуется секрецией сигнальных молекул, в том числе провоспалительных медиаторов и молекул, разрушающих внеклеточный матрикс (ВКМ). SASP способствует развитию хронического, системного, слабовыраженного воспаления, называемого *inflammaging* и являющегося одним из основных факторов риска развития заболеваний, ассоциированных с возрастом, в том числе ССЗ [6].

Цель обзора — анализ молекулярных механизмов *inflammaging* и обобщение данных о сигнальных молекулах, формирующих SASP при различных ССЗ.

Примечательно, что каждый тип клеток в тканях сердечно-сосудистой системы может иметь свои уникальные признаки клеточного старения — в том числе особый фенотип SASP — в зависимости от типа старения. Например, при репликативном старении гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) в них повышается экспрессия фактора апоптоза p16. Однако при старении ГМКС, индуцированном окислительным стрессом, возрастает экспрессия другого белка апоптоза — p21, а синтез p16 не изменяется [42]. Белок ARHGAP18 (SENEC) эндотелиальных клеток активируется при старении, индуцированном окислительным стрессом, но не при репликативном старении [13]. Активация маркера старения фибробластов дипептидилпептидазы 4 (DPP4, также известная как CD26) намного сильнее при репликативном старении, чем при преждевременном старении, индуцированном ионизирующим излучением [29].

Реактивность циклина D1 является более точным маркером, чем активность бета-галактозидазы (SA- $\beta$ -gal) для репликативного старения ГМКС человека [10]. Уровень белка тромбоспондина 1 (TSP1) повышен в сенесцентных эндотелиоцитах, но не в ГМКС [43]. Таким образом, разные типы клеток сердечно-сосудистой системы имеют различные молекулярные признаки старения, которые могут служить потенциальными терапевтическими мишенями для геропротекции.

### SASP кардиомиоцитов и эндотелиоцитов

Стареющие кардиомиоциты имеют несколько морфологических и молекулярных особенностей, которые могут служить маркерами и терапевтическими мишенями. Такие клетки характеризуются уплощенной формой и увеличением в размере [43], повышенной активностью SA- $\beta$ -gal, укорочением теломер [42].

Клеточному старению способствует множество факторов, включая оксидативный стресс, митогенные сигналы, повреждение геномной ДНК, эпигеномные модификации и дисрегуляцию генов-супрессоров опухолей. Были идентифицированы два основных пути возникновения и поддержания процесса клеточного старения, ключевыми факторами которых являются регуляторы клеточного цикла p16Ink4a (p16), p19Arf (p19), p21, p53 и белок ретинобластомы (pRB). p21 действует в основном как нижестоящий эффектор p53, а p16 является вышестоящим регулятором pRB, ингибирующим циклинзависимые киназы Cdk4 и Cdk6 [63]. По механизму регуляции клеточного цикла факторы p16, p19 и p21 являются ассоциированными со старением, регенерацией и опухолевым ростом [50]. Описана экспрессия p19 и p21 в эмбриональном развитии [37, 60], в то время как об экспрессии p16 во время эмбриогенеза известно мало.

Исследована экспрессия РНК p16, p19 и p21 и локализация белка p16 в ряде органов, в том числе в сердце мышей в период эмбрионального развития и при старении. Установлено, что у старых мышей резко повышается экспрессия РНК и синтез белка p16 в кардиомиоцитах [53]. Клиренс клеток, экспрессирующих p16Ink4a, уменьшает количество стареющих кардиомиоцитов, содержащих дисфункциональные теломеры, и ослабляет сердечную гипертрофию и фиброз у старых животных [2].

Сенесцентные эндотелиоциты экспрессируют гликопротеин CD26 (DP $\beta$ 4), что делает их мишенью для антигензависимой клеточной токсичности НК-клеток, распознающих антитела к DP $\beta$ 4 [29].

Интерлейкины являются наиболее известными цитокинами SASP различных клеток, в том числе эндотелиоцитов. Показано, что IL-6 связан с индуцированным повреждением ДНК. Секреция IL-6, по-видимому, напрямую контролируется персистентной передачей сигналов о повреждении ДНК независимо от пути p53 [51]. IL-1 $\alpha$  и - $\beta$  сверхэкспрессируются и секретируются стареющими эндотелиальными клетками. Эти цитокины могут воздействовать на соседние клетки через рецепторы клеточной поверхности (суперсемейство IL-1/Toll-подобных рецепторов), которые активируют пути NF- $\kappa$ B и AP1 [14]. Сенесцентные эндотелиоциты экспрессируют также IL-8 [54].

При старении в эндотелиоцитах повышается активность хеликазы RIG-I, что опосредует экспрессию IL-6 и IL-8. Внутриклеточная форма белка Klotho, ассоциированного со старением, взаимодействует с RIG-I, что приводит к снижению индуцированной RIG-I экспрессии IL-6 и IL-8. Таким образом, Klotho действует как фактор, препятствующий старению [38]. Кроме того, Klotho ингибирует секрецию хемокина CCL2 при репликативном старении клеток линии HUVEC и снижает ангиогенез при опухолевом росте [39].

Рецепторы инсулиноподобного фактора роста (IGF) также могут способствовать влиянию стареющих клеток на их микроокружение. Сенесцентные эндотелиоциты экспрессируют высокий уровень почти всех IGF-связывающих белков (IGFBP), включая IGFBP-2, -3, -4, -5, -6 [15] и их регуляторов IGFBP-rP1, -rP2 [30].

В стареющих эндотелиоцитах наблюдают 50-кратное увеличение синтеза PAI-1 — ингибитора сериновых протеаз. По-видимому, роль PAI-1 при старении заключается в остановке клеточного роста [32]. Ингибирование PAI-1 снижало индуцированное доксорубицином клеточное старение, о чем свидетельствует уменьшение интенсивности окрашивания на бета-галактозидазу, и концентрацию IGFBP3, p21, p16Ink4a, p53 в эндотелиоцитах [66].

Тромбоспондин-1 (TSP1) в эндотелиальных клетках человека способствует старению, повышая Nox1-зависимую генерацию АФК, что приводит к увеличению количества фактора транскрипции p53. Последний, в свою очередь, опосредует ответ на повреждение ДНК, что способствует клеточному старению через пути Rb и p21, ингибирующие клеточный цикл. Установлено, что ингибирование Nox1 блокирует способность TSP1 увеличивать количество проапоптозных белков p21 и p53 в ядре.

У мышей с нокаутом TSP1 наблюдается снижение продукции АФК, экспрессии p21 и активности p53 [43].

При индуцированном старении эндотелиоцитов в культуре путем ингибирования активности теломер продемонстрировано повышение экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 и снижение эндотелиальной синтазы азота (eNOS) [42]. Известно, что ICAM-1 конститутивно присутствует на эндотелиальных клетках, но его экспрессия увеличивается под действием провоспалительных цитокинов. Укорочение теломер, высокий уровень факторов окислительного повреждения ДНК, повышенное число разрывов двуцепочечной ДНК обнаружено в эндотелиоцитах у пациентов с аневризмой брюшной аорты по сравнению с лицами без этой патологии [11].

Среди маркеров SASP эндотелиоцитов рассматривают также различные микроРНК (miR). Дислипидемия, гипергликемия и гипертензия модифицируют экспрессию miR-34a, способствуя старению клеток сосудов и развитию хронического воспаления — *inflammaging*. Активация miR-34a вызывает эндотелиальную дисфункцию, влияя на биодоступность оксида азота для эндотелиоцитов, экспрессию молекул адгезии и рекрутирование воспалительных клеток. Мутации в miR34a или ее ингибирование молекулами анти-miR-34a в различных экспериментальных моделях уменьшают воспаление сосудов, старение и апоптоз эндотелиоцитов посредством модуляции синтеза молекул SIRT1, Notch1 и Vcl-2 [49].

Небольшие внеклеточные везикулы (sEV) представляют собой структуры, переносящие биологически активные молекулы в клетки-реципиенты и вызывающие фенотипические изменения. Показано, что sEV, происходящие из мезенхимальных стволовых клеток (MSC-sEV), снижают синтез биомаркеров SASP, восстанавливают ангиогенез, миграцию и другие функции эндотелиоцитов при их старении, вызванном окислительным стрессом. В модели естественного старения *in vivo* и заживления ран у мышей с диабетом 2-го типа, MSC-sEV способствовали заживлению ран и образованию новых кровеносных сосудов. MiR-146a экспрессируется в MSC-sEV, а также активируется в эндотелиоцитах после обработки их MSC-sEV. Ингибиторы miR-146a устраняли геропротекторный эффект MSC-sEV. Обнаружено, что miR-146a может подавлять фосфорилирование Src-киназы и ее нижестоящие мишени — белок адгезии VE-кадгерин и фактор эндцитоза кавеолин-1. Эти

данные показывают, что MSC-sEV нивелируют старение эндотелиальных клеток и стимулируют ангиогенез посредством miR-146a/Src [74].

Исследовано влияние SASP эндотелиальных клеток на функцию тромбоцитов. Иммуризованные эндотелиальные клетки (HMEC-1) подвергались воздействию доксорубина для индукции сенесцентного фенотипа. Продемонстрировано, что доксорубин в низких концентрациях вызывает старение клеток HMEC-1, которые, в свою очередь, усиливают экспрессию компонентов SASP — цитокинов IL-1 $\alpha$  и - $\beta$ , IL-6, GM-CSF, GCSF. Среда, содержащая сенесцентные эндотелиальные клетки, способна индуцировать активацию и агрегацию тромбоцитов на 70%, в то время как агрегация тромбоцитов в среде с клетками без признаков старения составляет 20%. Эти результаты позволяют предположить, что факторы, секретируемые эндотелиальными клетками при репликативном старении, могут играть важную роль в активации тромбоцитов, наблюдаемой у людей пожилого возраста [68].

Для изучения старения эндотелиоцитов был использован подход глубокого машинного обучения [35]. Авторы разработали систему количественной оценки старения эндотелиоцитов с учетом их морфологической структуры. Система также использовалась для скрининга и идентификации соединений, подавляющих фенотипы старения. Кроме того, был проведен метаанализ старения эндотелиоцитов с использованием анализа транскриптома [46]. Авторы идентифицировали 36 генов (пять основных из них — *IGFBP5*, *IFI27*, *PLAT*, *MX1* и *IFIT1*), 57 основных путей (например, глицин-сериновый, треониновый и фосфоглицератдегидрогеназный пути) и 13 генов SASP, которые являются эндотелиоцит-специфическими (*PLAT*, *PLAU*, *ICAM1*, *MMP1*, *FAS*, *IGFBP7*, *SERPINE1*, *TIMP2*, *KITLG*, *VEGFA*, *TIMP1*, *CCL8* и *TNFRSF14*). Следует отметить, что данные для исследования получены для эндотелиоцитов человека и различных видов животных. К тому же идентифицированные гены SASP могут не активироваться одновременно при определенном типе старения эндотелиоцитов [61]. Дальнейшее использование подходов машинного обучения в молекулярной и клеточной биологии может помочь создать «оцифрованную» модель стареющей клетки, что позволит выяснить механизмы *inflammaging* и возраст-ассоциированных заболеваний.

Таким образом, SASP кардиомиоцитов характеризуется повышением синтеза проапоптозных

факторов транскрипции ( $\rho 16$ ,  $\rho 19$ ,  $\rho 21$ ) и белка ретинобластомы  $\rho RB$ . SASP эндотелиальных клеток включает изменение экспрессии провоспалительных цитокинов, характерных для inflammaging (IL-1 $\alpha$ ,  $\beta$ , IL-6, IL-8), MMP1 и ее ингибитора TIMP1, miR-34a, miR-146a, хеликазы RIG-I, тромбоспондина-1, молекулы адгезии ICAM1, эндотелиальной NO-синтазы, хемокина CCL8 и некоторых других сигнальных молекул.

### SASP гладкомышечных клеток сосудов

Стареющие ГМКС имеют низкую способность к митотическому делению и характеризуются изменениями клеточной сигнализации, например высокой активностью SA- $\beta$  Gal, повышением уровня  $\rho 16$ ,  $\rho 38$ ,  $\rho 53$ - $\rho 21$  и фосфорилированием гистона H2A.X [75]. Помимо этого, существуют специфические характеристики старения ГМКС: изменение в реакции последних на вазоконстрикторы и вазодилататоры, изменение фенотипа ГМКС от сократительного к синтетическому, изменение специфических сигнальных путей в ГМКС [протеинкиназа G-1 (PKG-1), потенциалзависимые и  $Ca^{2+}$ -активированные  $K^+$  (BKCa) каналы], а также изменения взаимосвязи ГМКС и внеклеточного матрикса [52]. Профиль SASP ГМКС, вызванный inflammaging, характеризуется выработкой провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -6, -8, -18 и TNF- $\alpha$  [58]. Секретируемые цитокины, в частности IL-1 $\alpha$ , стареющие ГМКС аорты способствуют переходу соседних клеток в проадгезивное и воспалительное состояние [21]. Хроническое воспаление усугубляется продукцией АФК и снижением антиоксидантной способности ГМКС [45]. Это приводит к прогрессированию атеросклероза и других ассоциированных с возрастом ССЗ.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одним из наиболее важных сигнальных путей, которые активируют старение ГМКС. Ангиотензин II (AngII) влияет на факторы, обеспечивающие миграцию ГМКС, включая моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), кальпаин-1 и матриксные металлопротеазы (MMPs) [44]. AngII является активатором NF- $\kappa$ B, TGF- $\beta$  и системы MMPs, что делает его ключевым фактором развития воспаления артерий и клеточного старения [70].

Роль в старении ГМКС, опосредованном РААС, играют три сигнальных пути — MMP, MCP-1 и TGF- $\beta$ 1. Было показано, что MMP оказывают множественное воздействие на ГМКС,

включая пролиферацию (MMP-9), миграцию и модуляцию адгезии с ВКМ (MMP-1,-2,-9) и релаксацию (MMP-2,-9) [72]. Помимо этих эффектов, активация MMP-2 в ГМКС под действием AngII индуцировала возрастные изменения сосудистой стенки — кальцификацию и фиброз [28]. Повышение уровня MMP-9 в эндотелии приводило к воспалению сосудов. В связи с этим, высокий уровень MMP-9 был определен как признак inflammaging эндотелиоцитов [40]. Подобно MMP, MCP-1, который является членом подсемейства C-C хемокинов и реализует эффекты через хемокиновый рецептор CCR-2, также способствует клеточному старению [57].

TGF- $\beta$ 1 — еще одна молекула, ассоциированная со старением. Она расщепляется из про-TGF- $\beta$ 1. Высвобождение TGF- $\beta$ 1 может быть вызвано воспалением и/или MMP-2/9 [47], а AngII может активировать TGF- $\beta$ 1 [73]. Последний увеличивает экспрессию коллагеназы и стромелизина и снижает экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), что приводит к старению клеток *in vitro* [76]. Повышенная экспрессия TGF- $\beta$ 1 связана с увеличением жесткости артерий [19, 20]. TGF- $\beta$ 1 в составе SASP является медиатором в паракринном механизме клеточного старения, способен инициировать старение других клеток и усиливать SASP ГМКС [1].

AngII ускоряет развитие атеросклероза посредством индукции преждевременного старения с помощью  $\rho 53/\rho 21$ -зависимого пути в ГМКС [34]. Стареющие ГМКС также секретируют протеазы, разрушающие матрикс, способствуя дестабилизации атеросклеротических бляшек. По сравнению с нормальными ГМКС, секреция коллагена в стареющих ГМКС снижена [25].

Кальцификация является одним из признаков клеточного старения ГМКС. Показано, что стареющие ГМКС сверхэкспрессируют гены и белки [включая RUNX-2, щелочную фосфатазу (ALP), коллаген I типа и BMP-2], связанные с остеобластами, что приводит к частичной трансдифференцировке остеобластов. Было высказано предположение, что сенесцентные ГМКС способствуют дисфункции сердечно-сосудистой системы за счет индукции кальцификации сосудов [9].

Транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B играет ключевую роль в экспрессии многих генов, связанных с воспалением [4]. Считается, что в тканях артерий NF- $\kappa$ B способствует развитию ССЗ, усиливая транскрипцию провоспалительных и прооксидантных генов [17]. Предыдущие исследо-

вания демонстрируют, что активность NF-κB выше в тканях сердца старых грызунов по сравнению с молодыми [26]. ГМКС при старении в культуре характеризуются гиперэкспрессией NF-κB [62]. Транскрипционные факторы NF-κB и C/EBPβ активируются в хроматине клеток при их старении и определяют состав SASP, регулируя транскрипцию IL-8 или IL-6. В свою очередь, IL-6 и IL-8 усиливают активность C/EBPβ и NF-κB посредством аутокринной прямой связи и активируют сигнальный путь SASP [27]. Было показано, что C/EBPβ регулирует другие факторы SASP, включая IL-1β, GROα и NAP2 [51]. NF-κB осуществляет положительную регуляцию многих генов, кодирующих провоспалительные цитокины, и, таким образом, действует как первичный регуляторный фактор SASP [77].

Повышенную экспрессию miR-34a, а также сниженную экспрессию SIRT1 наблюдали при репликативном старении ГМК аорты человека. Сверхэкспрессия miR-34a в пролиферирующих ГМК аорты человека вызывала остановку клеточного цикла наряду с повышенным уровнем белка p21 и признаками клеточного старения. Кроме того, эктопическая экспрессия miR-34a индуцировала синтез провоспалительных молекул SASP. Сверхэкспрессия miR-34a приводила к снижению синтеза SIRT1. Повышение SIRT1 до нормального уровня замедляло зависящее от miR-34a старение ГМК аорты человека и не вызывало активацию факторов SASP. Таким образом, увеличение экспрессии miR-34a способствует старению и воспалению ГМКС посредством подавления SIRT1 и индукции факторов SASP, что может привести к патологическим изменениям аорты [3].

Интерес представляют исследования преламина А в качестве маркера старения ГМКС. Гомеостаз клеточного ядра изменяется при старении. Дефекты ядерной пластинки связаны с несколькими заболеваниями, включая синдром Хатчинсона—Гилфорда (HGPS) [23]. HGPS — тяжелое генетическое заболевание, вызванное точечной мутацией, которая нарушает процессинг ядерного ламина А, что приводит к образованию мутантного преламина А (прогерина) [36]. У пациентов с HGPS развивается ранний артериосклероз, характеризующийся кальцификацией и истощением ГМКС, а также выраженным адвентициальным фиброзом. Это заболевание приводит к летальному исходу в подростковом возрасте в основном из-за инфаркта миокарда или инсульта. Избыточная экспрессия преламина А ускоряет

старение ГМКС, нарушая митоз и индуцируя повреждение ДНК в ГМКС, что приводит к нарушению митоза, нестабильности генома и преждевременному старению [48].

Таким образом, SASP ГМКС характеризуется повышением синтеза проапоптозных факторов транскрипции (p16, p21, p38, p53), провоспалительных цитокинов, характерных для inflammaging (IL-1α, β, IL-6, IL-8, IL18, TNFα, TGFβ1, NF-κB), матриксных металлопротеиназ (MMP1, MMP2, MMP9), miR-34a и снижением экспрессии Sirt1.

### **Inflammaging: роль в патогенезе возрастной патологии сердечно-сосудистой системы**

Термин «inflammaging», который впервые был использован К. Франчески и соавт. в 2000 г., связан с хроническими субклиническими воспалительными процессами в сочетании с биологическим старением. Источник этих воспалительных процессов до сих пор обсуждается, а фенотип SASP был предложен в качестве основной причины inflammaging. SASP характеризуется высвобождением провоспалительных цитокинов, повышенной активацией инфламмосомы NLRP3, изменением регуляции никотиновых рецепторов ацетилхолина (ACh) и аномальным метаболизмом NAD<sup>+</sup>. NLRP3 является основным сенсором воспаления для внутриклеточных молекул, DAMP, которые вместе с поврежденными агрегированными белками, высвобождаемыми из дестабилизированных лизосом и поврежденных митохондрий, способствуют клеточному стрессу и запускают активацию NLRP3. После активации инфламмосома NLRP3 инициирует каскад воспалительной реакции, стимулируя каспазу-1, которая активирует предшественники провоспалительных цитокинов, IL-1β, IL-1α и IL-18, и их взаимодействие с NF-κB. Хотя исходная активность NLRP3 низкая, процесс инициации воспалительного каскада требует сложной фазы олигомеризации-праймирования, которая включает ассоциацию с NF-κB [55].

Старение эндотелиоцитов и ГМКС, формирование SASP и развитие inflammaging тесно связано с многочисленными ССЗ, включая атеросклероз [8, 25], аневризму аорты [11] и фиброзное формирование неоинтимы [31]. Атеросклероз возникает из-за повреждения эндотелия, что способствует накоплению холестеринсодержащих частиц, склонных к окислению, в артериальной стенке и вызывает хроническую воспалительную реакцию. Активация врожденного и адаптивного

иммунитета способствует инициации и прогрессированию атерогенеза, от ранней эндотелиальной дисфункции до развития острых тромботических осложнений, вызванных разрывом или эрозией бляшки. Моноциты, которые мигрируют в интиму артериальной стенки, дифференцируются в макрофаги, а затем трансформируются в пенистые клетки липидно-некротического ядра атеромы. Кристаллы холестерина и другие DAMP, присутствующие при атеросклеротическом поражении, активируют инфламмосомы в макрофагах, что приводит к высвобождению IL-1 $\beta$ , IL-18 и других провоспалительных цитокинов, которые являются хемотаксическими для Т- и В-клеток. Поздний атеросклероз характеризуется интенсивным апоптозом и накоплением сенесцентных клеток, которые поддерживают провоспалительный статус и приводят к образованию некротического ядра, что вызывает разрыв бляшки, образование тромба и острое сосудистое поражение [19].

Имеются данные о том, что артерии, богатые бляшками, содержат компоненты SASP, включая MMPs и воспалительные факторы. При этом эти компоненты SASP отсутствуют в нормальных прилежащих кровеносных сосудах [12]. Стареющие клетки в кровеносных сосудах с SASP выделяют различные воспалительные цитокины (IL-6, -8) и факторы роста (VEGF, PDGF, хемокины) [59]. ГМКС, полученные из грудного отдела аорты в пожилом возрасте, экспрессируют более высокий уровень тромбоцитарного рецептора фактора роста PDGFR- $\alpha$  и устойчивы к апоптозу, вызванному недостаточным количеством питательных веществ или оксидом азота [67]. ГМКС, полученные из атеросклеротических бляшек человека, имеют более низкий уровень пролиферации по сравнению с клетками из нормальных участков артерий, что свидетельствует о преждевременном старении ГМКС. ГМКС человека в бляшках характеризуются более высокой экспрессией p16 и p21, гипофосфорилированием pRB, более высокой активностью SA- $\beta$ -gal и изменением морфологической структуры клеток по сравнению с нормальными ГМКС [24]. Старение последних способствует уязвимости бляшек, что приводит к инфаркту миокарда и инсульту. Сверхэкспрессия фактора связывания теломерных повторов TRF2, специфичная для ГМКС, у мышей с нокаутом апополипротеина E (ApoE $^{-/-}$ ) предотвращает старение и способствует стабилизации атеросклеротических бляшек [69].

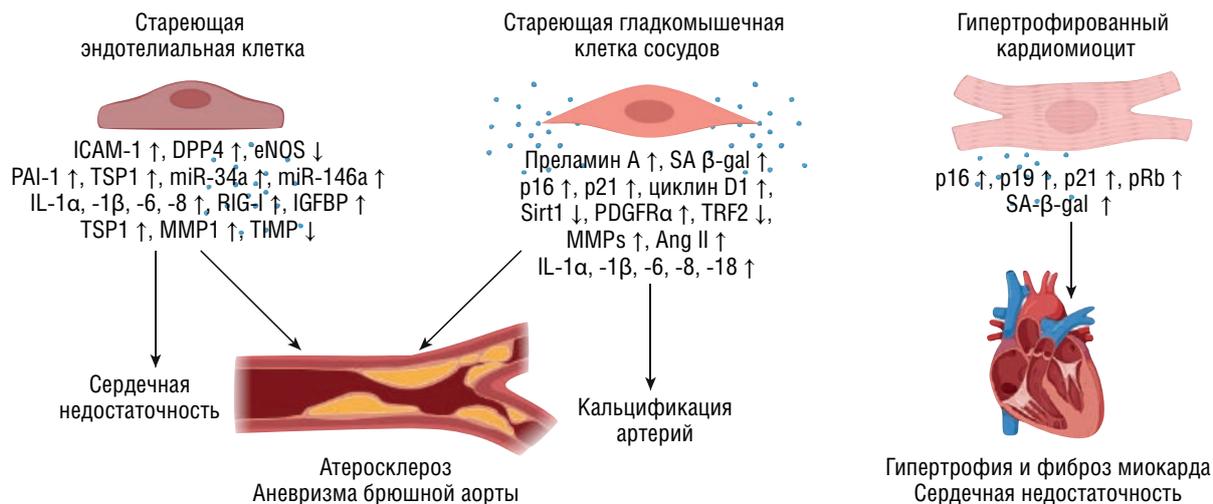
Старение ГМКС связано с увеличением некротического ядра и кальцинозом бляшек при атеросклерозе [9]. ГМКС при старении приобретают

секреторный фенотип остеобластов и активируют несколько остеогенных путей через молекулы RUNX-2, BMP-2, щелочную фосфатазу ALP, остеоопонтин (OPN) и остеопротегерин (OPG), способствуя кальцификации бляшек. OPG, растворимый фактор и ключевой элемент SASP, является фактором риска ССЗ. Дестабилизации бляшек способствуют различные MMPs, которые секретируются как часть SASP стареющих ГМКС, моноцитов, макрофагов и пенистых клеток [71].

МикроРНК изучают в качестве регуляторов клеточной адгезии, пролиферации, гомеостаза липидов и синтеза воспалительных цитокинов, потенциально влияющих на баланс между прогрессированием и регрессией атеросклеротических бляшек, хотя их механизм действия и взаимосвязь с воспалением полностью не выяснены [18].

Инфламмосому NLRP3 рассматривают как основной патогенетический фактор развития атеросклероза, ИБС и ишемически-реперфузионного повреждения сердца. NLRP3 может стать новой мишенью для профилактики и лечения ССЗ. Инфламмосома — макромолекулярный внутриклеточный комплекс, который обеспечивает платформу для стимуляции созревания провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и IL-18. Эти цитокины активируются при инфекции, травме или стрессе, а также при ССЗ. NLRP3 — наиболее типичная инфламмосома, которая может активироваться молекулами PAMP, DAMP и способствовать секреции IL-1 $\beta$  и IL-18 при ССЗ. Как именно инфламмосома NLRP3 участвует в патогенезе гипертензии, аритмии и сердечной недостаточности, остается неясным. Кроме того, молекулярные механизмы, с помощью которых активируется NLRP3, также должны быть дополнительно изучены. Клинические испытания подтвердили, что IL-1 $\beta$  и антагонист его рецептора можно использовать для лечения различных ССЗ, а лекарственный препарат «Глибурид» играет решающую роль в лечении ССЗ за счет ингибирования NLRP3 инфламмосомы [64]. В процессе стимуляции эндотелиоцитов экзогенными веществами или эндогенными медиаторами возникает окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикула, митохондриальная дисфункция и запускается сигнальный путь активации инфламмосомы NLRP3. Все это приводит к дисфункции эндотелия [5].

Глибурид является препаратом сульфонилмочевинного первого поколения. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявлены геропротекторные свойства одного из препаратов этой группы нового поколения — Хлорпроамаида. Его способность замед-



Сигнальные молекулы, формирующие SASP различных типов клеток сердечно-сосудистой ткани

лять процесс клеточного старения и увеличивать продолжительность жизни у червей *Caenorhabditis elegans* связана с воздействием на митохондриальные АТФ-чувствительные  $K^+$  каналы, митохондриальный комплекс II и индукцию синтеза АФК в митохондриях (mtROS) [41]. Установлено, что применение препаратов сульфонилмочевины (Глимепирид и Гликлазид), назначаемых в дополнение к Метформину, оказывает положительный эффект на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов среднего и пожилого возраста с сахарным диабетом [65]. Можно предположить, что кардиопротекторный эффект связан именно с применением препаратов сульфонилмочевины, так как для Метформина таких эффектов выявлено не было. Так, в исследовании на 3 234 пациентах показано, что Метформин не влиял на вероятность развития инфаркта миокарда, инсульта или смерти от ССЗ [22]. Помимо препаратов сульфонилмочевины, имеются данные о кардио- и вазопротекторном действии агонистов рецепторов глюкагоноподобных пептидов (GLP-1RA) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i) у пациентов среднего возраста с сахарным диабетом [16]. Кроме того, высказывается предположение, что, наряду с препаратами сульфонилмочевины, у лиц пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом и ССЗ эффективны ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP4Is) [78]. Таким образом, поиск средств, предотвращающих развитие inflammaging клеток сердечно-сосудистой системы, имеет важное значение для практической геронтологии.

Inflammaging представляет собой сложный системный процесс, который является результатом

взаимодействия нескольких факторов. SASP рассматривается в качестве одного из факторов развития inflammaging. В процессе как естественного, так и индуцированного старения происходят изменения секреторного фенотипа эндотелиальных клеток, кардиомиоцитов и ГМКС, вызванные различными экзогенными и эндогенными факторами, в результате чего наблюдается формирование профиля SASP. К таким факторам можно отнести повреждение ДНК, митохондриальную дисфункцию, укорочение теломер, окислительный стресс и т. д. Увеличение количества клеток с SASP ведет к росту хронического, системного, слабовыраженного воспаления — inflammaging, которое является одним из основных факторов риска развития возраст-ассоциированных заболеваний [56]. На рисунке представлена схема, обобщающая основные участвующие в формировании SASP молекулы, синтезируемые различными клетками сердечно-сосудистой ткани, а также возраст-ассоциированные патологии, вызванные процессами SASP и inflammaging.

Таким образом, в настоящее время идентифицировано большое количество молекул, участвующих в формировании SASP и последующем развитии inflammaging в тканях сердечно-сосудистой системы. Часть из этих молекул рассматривают в качестве мишеней для таргетной терапии возраст-ассоциированных ССЗ, главным образом атеросклероза и ИБС. Дальнейшее изучение молекул SASP расширит понимание молекулярных механизмов inflammaging и позволит разработать новые методы предикции и терапии возрастной патологии сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. Acosta J.C., Banito A., Wuestefeld T. et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence // *Nature Cell Biol.* 2013. № 8 (15). P. 978–990.
2. Anderson R., Lagnado A., Maggiorani D. et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence // *EMBO J.* 2019. № 5 (38). e100492.
3. Badi I., Burba I., Ruggeri P. et al. MicroRNA-34a Induces Vascular Smooth Muscle Cells Senescence by SIRT1 Downregulation and Promotes the Expression of Age-Associated Pro-inflammatory Secretory Factors // *J. Gerontol. Ser. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2015. № 11 (70). P. 1304–1311.
4. Baeuerle P.A., Baichwal V.R. NF-kappa B as a frequent target for immunosuppressive and anti-inflammatory molecules // *Adv. Immunol.* 1997. Vol. 65. P. 111–137.
5. Bai B., Yang Y., Wang Q. et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction // *Cell Death Dis.* 2020. № 9 (11). P. 1–18.
6. Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T. et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // *Nature.* 2011. № 7372 (479). P. 232–236.
7. Balistreri C.R., Candore G., Accardi G. et al. NF-kB pathway activators as potential ageing biomarkers: targets for new therapeutic strategies // *Immun. Ageing.* 2013. Vol. 10. P. 24.
8. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis // *Circulat. Res.* 2016. № 4 (118). P. 692–702.
9. Burton D.G.A., Matsubara H., Ikeda K. Pathophysiology of vascular calcification: Pivotal role of cellular senescence in vascular smooth muscle cells // *Exp. Geront.* 2010. № 11 (45). P. 819–824.
10. Burton D.G.A., Sheerin A.N., Ostler E.L. et al. Cyclin D1 overexpression permits the reproducible detection of senescent human vascular smooth muscle cells // *Ann. New York Acad. Sci.* 2007. Vol. 1119. P. 20–31.
11. Cafueri G., Parodi F., Pistorio A. et al. Endothelial and smooth muscle cells from abdominal aortic aneurysm have increased oxidative stress and telomere attrition // *PLoS One.* 2012. № 4 (7). e35312.
12. Childs B.G., Baker D.J., Wijshake T. et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis // *Science (N.Y.).* 2016. № 6311 (354). P. 472–477.
13. Coleman P.R., Hahn C.N., Grimshaw M. et al. Stress-induced premature senescence mediated by a novel gene, SENEX, results in an anti-inflammatory phenotype in endothelial cells // *Blood.* 2010. № 19 (116). P. 4016–4024.
14. Coppé J.-P., Desprez P.-Y., Krtolica A. et al. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression // *Ann. Rev. Pathol.* 2010. Vol. 5. P. 99–118.
15. Coppé J.-P., Patil C.K., Rodier F. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor // *PLoS Biol.* 2008. № 12 (6). P. 2853–2868.
16. Dave C.V., Kim S.C., Goldfine A.B. et al. Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Addition of SGLT2 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Baseline GLP-1RA Therapy // *Circulation.* 2021. Vol. 143, № 8. P. 770–779.
17. Davis M.E., Grumbach I.M., Fukui T. et al. Shear stress regulates endothelial nitric-oxide synthase promoter activity through nuclear factor kappaB binding // *J. Biol. Chem.* 2004. № 1 (279). P. 163–168.
18. Feinberg M.W., Moore K.J. MicroRNA regulation of atherosclerosis // *Circulat. Res.* 2016. № 4 (118). P. 703–720.
19. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty // *Nat. Rev. Cardiol.* 2018. № 9 (15). P. 505–522.
20. Fleener B.S., Marshall K.D., Durrant J.R. et al. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor-β1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise // *J. Physiol.* 2010. № 20 (588). P. 3971–3982.
21. Gardner S.E., Humphry M., Bennett M.R. et al. Senescent Vascular Smooth Muscle Cells Drive Inflammation Through an Interleukin-1α-Dependent Senescence-Associated Secretory Phenotype // *Arterioscler. Thrombos. Vascular Biol.* 2015. № 9 (35). P. 1963–1974.
22. Goldberg R.B., Orchard T.J., Crandall J.P. et al. Effects of Long-term Metformin and Lifestyle Interventions on Cardiovascular Events in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study. Diabetes Prevention Program Research Group // *Circulation.* 2022. Vol. 145, № 22. P. 1632–1641.
23. Gonzalo S., Kreienkamp R., Askjaer P. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A premature aging disease caused by LMNA gene mutations // *Ageing Res. Rev.* 2017. Vol. 33. P. 18–29.
24. Gorenne I., Kavurma M., Scott S. et al. Vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis // *Cardiovasc. Res.* 2006. № 1 (72). P. 9–17.
25. Grootaert M.O.J., Moulis M., Roth L. et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis // *Cardiovasc. Res.* 2018. № 4 (114). P. 622–634.
26. Helenius M., Hänninen M., Lehtinen S.K. et al. Aging-induced up-regulation of nuclear binding activities of oxidative stress responsive NF-kB transcription factor in mouse cardiac muscle // *J. Molec. Cell. Cardiol.* 1996. № 3 (28). P. 487–498.
27. Herranz N., Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence // *J. Clin. Invest.* 2018. № 4 (128). P. 1238–1246.
28. Jiang L., Zhang J., Monticone R.E. et al. Calpain-1 regulation of matrix metalloproteinase 2 activity in vascular smooth muscle cells facilitates age-associated aortic wall calcification and fibrosis // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979).* 2012. № 5 (60). P. 1192–1199.
29. Kim K.M., Noh J.H., Bodogai M. et al. Identification of senescent cell surface targetable protein DPP4 // *Genes Devel.* 2017. № 15 (31). P. 1529–1534.
30. Kim K.H., Park G.T., Lim Y.B. et al. Expression of connective tissue growth factor, a biomarker in senescence of human diploid fibroblasts, is up-regulated by a transforming growth factor-beta-mediated signaling pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. № 4 (318). P. 819–825.
31. Komaravolu R.K., Waltmann M.D., Konanah E. et al. ApoER2 (Apolipoprotein E Receptor-2) Deficiency Accelerates Smooth Muscle Cell Senescence via Cytokines Impairment and Promotes Fibrotic Neointima After Vascular Injury // *Arterioscler. Thrombos. Vascular Biol.* 2019. № 10 (39). P. 2132–2144.
32. Kortlever R.M., Higgins P.J., Bernards R. Plasminogen activator inhibitor-1 is a critical downstream target of p53 in the induction of replicative senescence // *Nat. Cell Biol.* 2006. № 8 (8). P. 877–884.
33. Kuilman T., Michaloglou C., Mooi W.J. et al. The essence of senescence // *Genes Devel.* 2010. № 22 (24). P. 2463–2479.
34. Kunieda T., Minamino T., Nishi J.-I. et al. Angiotensin II induces premature senescence of vascular smooth muscle cells and accelerates the development of atherosclerosis via a p21-dependent pathway // *Circulation.* 2006. № 9 (114). P. 953–960.
35. Kusumoto D., Seki T., Sawada H. et al. Anti-senescent drug screening by deep learning-based morphology senescence scoring // *Nat. Commun.* 2021. № 1 (12). P. 257.
36. Lee J.M., Nobumori C., Tu Y. et al. Modulation of LMNA splicing as a strategy to treat prelamin A diseases // *J. Clin. Invest.* 2016. № 4 (126). P. 1592–1602.
37. Li Y., Zhao H., Huang X. et al. Embryonic senescent cells re-enter cell cycle and contribute to tissues after birth // *Cell Res.* 2018. № 7 (28). P. 775–778.
38. Liu F., Wu S., Ren H. et al. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation // *Nat. Cell Biol.* 2011. № 3 (13). P. 254–262.
39. Liu Y., Pan J., Pan X. et al. Klotho-mediated targeting of CCL2 suppresses the induction of colorectal cancer progression by stromal cell senescent microenvironments // *Molec. Oncol.* 2019. № 11 (13). P. 2460–2475.
40. Ma Y., Chiao Y.A., Clark R. et al. Deriving a cardiac ageing signature to reveal MMP-9-dependent inflammatory signalling in senescence // *Cardiovasc. Res.* 2015. № 3 (106). P. 421–431.

41. Mao Z., Liu W., Huang Y. et al. Anti-aging effects of chlorpropamide depend on mitochondrial complex-II and the production of mitochondrial reactive oxygen species // *Acta Pharm. Sin B*. 2022. Vol. 12, № 2. P. 665–677.
42. Matthews C., Gorenne I., Scott S. et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress // *Circulat. Res*. 2006. № 2 (99). P. 156–164.
43. Meijles D.N., Sahoo S., Al Ghoulh I. et al. The matricellular protein TSP1 promotes human and mouse endothelial cell senescence through CD47 and Nox1 // *Sci. Signaling*. 2017. № 501 (10). eaaj1784.
44. Monk B.A., George S.J. The Effect of Ageing on Vascular Smooth Muscle Cell Behaviour — A Mini-Review // *Gerontology*. 2015. № 5 (61). P. 416–426.
45. Morgan M.J., Liu Z. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- $\kappa$ B signaling // *Cell Res*. 2011. № 1 (21). P. 103–115.
46. Park H.S., Kim S.Y. Endothelial cell senescence: A machine learning-based meta-analysis of transcriptomic studies // *Ageing Res. Rev*. 2021. Vol. 65. P. 101213.
47. Pohlers D., Brenmoehl J., Löffler I. et al. TGF- $\beta$  and fibrosis in different organs — molecular pathway imprints // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2009. № 8 (1792). P. 746–756.
48. Ragnauth C.D., Warren D.T., Liu Y. et al. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging // *Circulation*. 2010. № 20 (121). P. 2200–2210.
49. Raucci A., Macri F., Castiglione S. et al. MicroRNA-34a: the bad guy in age-related vascular diseases // *Cell. molec. Life Sci*. 2021. № 23 (78). P. 7355–7378.
50. Rhinn M., Ritschka B., Keyes W.M. Cellular senescence in development, regeneration and disease // *Development (Cambridge, England)*. 2019. № 20 (146). dev151837.
51. Rodier F., Coppé J.-P., Patil C.K. et al. Persistent DNA damage signaling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion // *Nat. Cell Biol*. 2009. № 8 (11). P. 973–979.
52. Rubio-Ruiz M.E., Pérez-Torres I., Soto M.E. et al. Aging in blood vessels. Medicinal agents FOR systemic arterial hypertension in the elderly // *Ageing Res. Rev*. 2014. (18). P. 132–147.
53. Safwan-Zaiter H., Wagner N., Michiels J.-F. et al. Dynamic Spatiotemporal Expression Pattern of the Senescence-Associated Factor p16Ink4a in Development and Aging // *Cells*. 2022. № 3 (11). P. 541.
54. Schafer M.J., Zhang X., Kumar A. et al. The senescence-associated secretome as an indicator of age and medical risk // *JCI Insight*. № 12 (5). e133668.
55. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes // *Cell*. 2010. № 6 (140). P. 821–832.
56. Song P., Zhao Q., Zou M.-H. Targeting senescent cells to attenuate cardiovascular disease progression // *Ageing Res. Rev*. 2020. Vol. 60. P. 101072.
57. Spinetti G., Wang M., Monticone R. et al. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function // *Arterioscler. Thrombos. Vascular Biol*. 2004. № 8 (24). P. 1397–1402.
58. Stojanović S.D., Fiedler J., Bauersachs J. et al. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis // *Europ. Heart J*. 2020. № 31 (41). P. 2983–2996.
59. Stojanović S.D., Fuchs M., Kunz M. et al. Inflammatory Drivers of Cardiovascular Disease: Molecular Characterization of Senescent Coronary Vascular Smooth Muscle Cells // *Front. Physiol*. 2020. Vol. 11. P. 520.
60. Storer M., Mas A., Robert-Moreno A. et al. Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning // *Cell*. 2013. № 5 (155). P. 1119–1130.
61. Sun X., Feinberg M.W. Vascular Endothelial Senescence: Pathobiological Insights, Emerging Long Noncoding RNA Targets, Challenges and Therapeutic Opportunities // *Front. Physiol*. 2021. Vol. 12. P. 693067.
62. Sung J.Y., Kim S.G., Kim J.-R. et al. Prednisolone suppresses adriamycin-induced vascular smooth muscle cell senescence and inflammatory response via the SIRT1-AMPK signaling pathway // *PLoS ONE*. 2020. № 9 (15). e0239976.
63. Takeuchi S., Takahashi A., Motoi N. et al. Intrinsic cooperation between p16INK4a and p21Waf1/Cip1 in the onset of cellular senescence and tumor suppression in vivo // *Cancer Res*. 2010. № 22 (70). P. 9381–9390.
64. Tong Y., Wang Z., Cai L. et al. NLRP3 Inflammasome and Its Central Role in the Cardiovascular Diseases // *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 4293206.
65. Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group. Italian Diabetes Society // *Lancet Diabet. Endocr*. 2017. Vol. 5, № 11. P. 887–897.
66. Vaughan D.E., Rai R., Khan S.S. et al. PAI-1 is a Marker and a Mediator of Senescence // *Arterioscler. Thrombos. Vascular Biol*. 2017. № 8 (37). P. 1446–1452.
67. Vazquez-Padron R.I., Lasko D., Li S. et al. Aging exacerbates neointimal formation, and increases proliferation and reduces susceptibility to apoptosis of vascular smooth muscle cells in mice // *J. Vascular Surg*. 2004. № 6 (40). P. 1199–1207.
68. Venturini W., Olate-Briones A., Valenzuela P. et al. Platelet Activation Is Triggered by Factors Secreted by Senescent Endothelial HMEC-1 Cells In Vitro // *Int. J. molec. Sci*. 2020. № 9 (21). E3287.
69. Wang J., Uryga A.K., Reinhold J. et al. Vascular Smooth Muscle Cell Senescence Promotes Atherosclerosis and Features of Plaque Vulnerability // *Circulation*. 2015. № 20 (132). P. 1909–1919.
70. Wang M., Khazan B., Lakatta E.G. Central Arterial Aging and Angiotensin II Signaling // *Curr. Hypertens. Rev*. № 4 (6). P. 266–281.
71. Wang M., Kim S.H., Monticone R.E. et al. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 2015. № 4 (65). P. 698–703.
72. Wang X., Khalil R.A. Chapter Eight — Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease Vascular Pharmacology: Cytoskeleton and Extracellular Matrix. Academic Press, 2018. 241–330 p.
73. Weigert C., Brodbeck K., Klopfer K. et al. Angiotensin II induces human TGF-beta 1 promoter activation: similarity to hyperglycaemia // *Diabetologia*. 2002. № 6 (45). P. 890–898.
74. Xiao X., Xu M., Yu H. et al. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles mitigate oxidative stress-induced senescence in endothelial cells via regulation of miR-146a/Src // *Signal Transduct. Target. Ther*. 2021. Vol. 6. P. 354.
75. Yin H., Pickering J.G. Cellular Senescence and Vascular Disease: Novel Routes to Better Understanding and Therapy // *Canad. J. Cardiol*. 2016. № 5 (32). P. 612–623.
76. Zeng G., Mccue H.M., Mastrangelo L. et al. Endogenous TGF- $\beta$  Activity Is Modified during Cellular Aging: Effects on Metalloproteinase and TIMP-1 Expression // *Exp. Cell Res*. 1996. № 2 (228). P. 271–276.
77. Zhu X., Chen Z., Shen W. et al. Inflammation, epigenetics, and metabolism converge to cell senescence and ageing: the regulation and intervention // *Signal Transduct. Target. Ther*. 2021. № 1 (6). P. 245.
78. Zullo A.R., Smith R.J., Gutman R. et al. Comparative safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas among frail older adults // *J. Amer. Geriat. Soc*. 2021. Vol. 69, № 10. P. 2923–2930.

Поступила в редакцию 22.06.2022  
 После доработки 11.08.2022  
 Принята к публикации 19.08.2022

*D.V. Savitskiy<sup>1</sup>, N.S. Linkova<sup>1,2</sup>, A.S. Diatlova<sup>1</sup>, T.V. Kvetnaia<sup>1</sup>*

**SENESCENCE-ASSOCIATED SECRETORY PHENOTYPE AND INFLAMMAGING:  
THE ROLE IN CARDIOVASCULAR DISEASES**

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110;

<sup>2</sup> Belgorod State National Research University, 85 Pobeda str., Belgorod 308015,

e-mail: ibg@gerontology.ru

Senescent cells take part into development the age-related diseases by formation the SASP: senescence-associated secretory phenotype. SASP is characterized by synthesis of signal molecules include proinflammatory cytokines. SASP promotes the inflammaging — chronic, low-grade, subclinical inflammatory process, that is the one of cardio-vascular diseases risk factor in older age-groups. In the review we describe the key SASP molecules of cardiomyocytes, endotheliocytes and vascular smooth muscle cells and its role in the pathogenesis of age-associated cardiovascular diseases.

**Key words:** *SASP, inflammaging, cardio-vascular diseases, aging*