

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.677025>

EDN: SERD00



Сенесцентные клетки и их место в структуре гистогенеза

Р.В. Деев, Ю.В. Маркина, Т.В. Кириченко, И.В. Живодерников,
А.М. Маркин, И.И. Еремин, К.В. Котенко

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Старение, или сенесценция (от лат. *senex* — старец), представляет собой биологический процесс, заключающийся в постепенной деградации частей и систем организма на различных иерархических уровнях структурной организации материи. Комплексные представления о клеточном старении сегодня являются доминирующей концепцией, описывающей процессы старения организма в целом. Показано, что некоторые клетки в составе формирующихся (пренатальный гистогенез) и дефинитивных тканей претерпевают ряд морфофункциональных изменений: увеличение в размерах; повреждение кариолеммы; образование особых участков гетерохроматина; формирование секреторного фенотипа с выработкой провоспалительных цитокинов, β -галактозидазы, TGF β и других факторов; блокировка митоза за счёт активной транскрипции генов *p16INK4A* и *p21CIP1*, участвующих в индукции клеточного старения. Предполагают, что такие клетки, названные сенесцентными, являются самостоятельным функциональным этапом цитогенеза в составе тканей, а не только переходной формой от активно функционирующего компонента дифферона к клеткам, погибающим путём программируемых видов клеточной гибели. Гистогенетическое значение сенесцентных клеток в физиологической и репаративной регенерации тканей, а также влияние на гистофизиологию требуют дальнейшего изучения. Фармакологическая элиминация сенесцентных клеток в составе тканей является активно разрабатываемым разделом антивозрастной терапии.

Ключевые слова: сенесцентные клетки; старение; гистогенез; возрастная гистология; возраст-ассоциированные заболевания.

Как цитировать:

Деев Р.В., Маркина Ю.В., Кириченко Т.В., Живодерников И.В., Маркин А.М., Еремин И.И., Котенко К.В. Сенесцентные клетки и их место в структуре гистогенеза // Морфология. 2025. Т. 163, № 1. С. 5–16. DOI: 10.17816/morph.677025 EDN: SERD00

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.677025>

EDN: SERD00

Senescent Cells and Their Role in Histogenesis

Roman V. Deev, Yuliya V. Markina, Tatiana V. Kirichenko, Ivan V. Zhivodernikov,
Alexander M. Markin, Ilya I. Eremin, Konstantin V. Kotenko

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aging, or senescence (from Latin *senex*—old man), is a biological process characterized by the gradual degradation of organs and systems at various hierarchical levels of structural organization. Currently, the concept of cellular senescence is the prevailing framework for understanding organismal aging. It has been demonstrated that certain cells in developing (prenatal histogenesis) and definitive tissues undergo a series of morphofunctional changes, including increased cell size; disruption of the nuclear envelope; formation of distinct heterochromatin foci; acquisition of a secretory phenotype characterized by the production of proinflammatory cytokines, β -galactosidase, transforming growth factor β (TGF β), and other factors; and mitotic arrest through the active transcription of *p16INK4A* and *p21CIP1*, genes involved in the induction of cellular senescence. It is hypothesized that such cells, referred to as senescent cells, represent an independent functional stage of cytogenesis within tissues rather than merely a transitional form between actively functioning cell lineage elements and those undergoing programmed cell death. The histogenetic significance of senescent cells in both physiological and reparative tissue regeneration, as well as their broader impact on histophysiology, remains to be fully elucidated. The pharmacologic elimination of senescent cells from tissues is an actively developing strategy in anti-aging therapy.

Keywords: senescent cells; aging; histogenesis; age-related histology; age-associated diseases.

To cite this article:

Deev RV, Markina YuV, Kirichenko TV, Zhivodernikov IV, Markin AM, Eremin II, Kotenko KV. Senescent Cells and Their Role in Histogenesis. *Morphology*. 2025;163(1):5–16. DOI: 10.17816/morph.677025 EDN: SERD00

Submitted: 10.03.2025

Accepted: 16.03.2025

Published online: 11.04.2025

衰老细胞及其在组织发生结构中的位置

Roman V. Deev, Yuliya V. Markina, Tatiana V. Kirichenko, Ivan V. Zhivodernikov,
Alexander M. Markin, Ilya I. Eremin, Konstantin V. Kotenko

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

摘要

老化或衰老（来自拉丁语。senex — 长者）是一个生物过程，包括身体各部分和系统在物质结构组织的不同层次上逐渐退化。关于细胞衰老的复杂观点是当今描述整个身体衰老过程的主导概念。研究表明，在正在形成（产前组织生成）和最终定义的组织中的某些细胞经历了系列的形态功能变化：体积增大；染色质膜受损；形成特殊的异染色质区域；形成分泌表型，产生促炎细胞因子， β -半乳糖苷酶，TGF β 和其他因素；通过活性转录基因p16INK4A和p21CIP1阻止有丝分裂，这些基因参与诱导细胞老化。据推测，这种细胞被称为衰老细胞，是组织内细胞生成的一个独立功能阶段，而不仅仅是从一个活跃的功能成分到因程序性细胞死亡而死亡的细胞的过渡形式。衰老细胞在生理和修复性组织再生中的组织遗传学意义，以及对组织生理学的影响有待进一步研究。组织中衰老细胞的药物消除是抗衰老治疗的一个正在积极开发的部分。

关键词：衰老细胞；老化；组织发生；年龄组织学；年龄相关疾病。

To cite this article:

Deev RV, Markina YuV, Kirichenko TV, Zhivodernikov IV, Markin AM, Eremin II, Kotenko KV. 衰老细胞及其在组织发生结构中的位置. *Morphology*. 2025;163(1):5–16. DOI: 10.17816/morph.677025 EDN: SERD00

ПОНЯТИЕ «СЕНЕСЦЕНТНЫЕ КЛЕТКИ»

Старение, или сенесценция (от лат. *senex* — старец), представляет собой биологический процесс, заключающийся в постепенной деградации частей и систем организма на различных иерархических уровнях структурной организации материи. По определению И.В. Давыдовского (1966) старение представляет собой постепенное развитие структурных изменений, не обусловленных предшествовавшими болезнями или травмами, и увеличивающих со временем вероятность наступления смерти [1]. Концепция клеточного старения, как одного из механизмов развития «нарастающей энтропии» структур организма, начала активно формироваться во второй половине XX века. Принято считать, что клеточное старение характеризуется необратимой остановкой пролиферации и накоплением ряда неспецифических морфофункциональных преобразований. Однако этот процесс носит нестохастический характер, поскольку сопровождается функциональной аранжировкой генов, включая экспрессию негативных регуляторов клеточного цикла [2]. Следовательно, в основе клеточного старения лежит не «генетически детерминированная репрессия [специфического — прим. авт.] белкового синтеза», а изменение его профиля. Таким образом, нельзя согласиться с мнением некоторых авторов [3] о том, что клеточное старение тождественно «возрастной гибели клеток». Напротив, важной особенностью сенесцентных («состарившихся») клеток (СК) является их длительное переживание в объеме тканей, что, несомненно,

отражается на структуре и функциональных характеристиках этих тканей. Индукция в СК программируемых видов гибели составляет суть новой фармацевтической стратегии антивозрастной терапии — применение веществ сенолитиков [4].

Постулируется, что СК, постепенно накапливаясь в тканях, вызывают общее старение организма, что сопровождается или приводит к развитию возраст-ассоциированных заболеваний. Кроме того, показано, что за счёт своей синтетической активности СК могут участвовать в гистогенетических процессах (воспалении низкой степени интенсивности, субституции), в том числе способствуя регенерации повреждённых тканей. При этом само старение клеток с блокировкой митоза рассматривается как одна из форм биологической защиты от злокачественной трансформации [5].

Повышение числа СК обнаружено не только в тканях долгоживущих лабораторных животных, но и у пожилых людей, у онкологических больных, проходящих курс химиотерапии, а также при развитии возраст-ассоциированных заболеваний [6]. В целом, анализ научной литературы показывает наличие связи между клеточным старением и хронологическим возрастом. Однако сила такой связи различается в зависимости от вида ткани (табл. 1) и метода маркировки СК.

Пока не найден универсальный биомаркер, определение которого было бы достаточным для верификации клеточного старения *in vivo* [7]. В исследованиях наиболее часто в качестве маркеров рассматривают: ассоциированную

Таблица 1. Ткани, в которых показано наличие сенесцентных клеток

Table 1. Tissues demonstrated the presence of senescent cells

Тканевая система	Ткань (её видовая принадлежность)	Маркер клеточного старения и доля клеток, положительных по этому признаку, %	Возраст, месяцы	Источник
Эпителиальные ткани	Эпителий тонкой кишки (мышь)	SA-β-gal: 0,3/3,3; $p < 0,05$	2 и 24	[11]
	Жировая ткань (мышь)	SA-β-gal: 1,4/13,8; $p < 0,05$	2 и 24	
	Лимфоидная ткань селезёнки (мышь)	SA-β-gal: 0,2/3,5; $p < 0,05$	2 и 24	
	Лимфоидная ткань лимфоузлов (мышь)	SA-β-gal: 0,2/1,5; $p < 0,05$	2 и 24	
Ткани внутренней среды	Эпителиальная ткань лёгких (мышь)	SA-β-gal: 5,9/6,7	2 и 24	[11]
Мышечные ткани и миоидные клеточные элементы	Кардиомиоциты (мышь)	SA-β-gal: 4/60; $p < 0,001$ p16: 10/38; $p < 0,001$ p21: 11/42; $p < 0,001$	3 и 18	[12]
Нейрональные ткани	Пирамидальные клетки гиппокампа (крыса)	SA-β-gal: 14,6/31,7/50,8; $p < 0,001$	6, 18 и 24	[13]

Примечание. SA-β-gal — ассоциированная со старением β-галактозидаза (senescence-associated beta-galactosidase); p16 и p21 — ингибиторы клеточного цикла; доля клеток, положительных по маркерам клеточного старения, приведена в % в соответствии с указанным возрастом (например, 2 месяца/24 месяца).

со старением β -галактозидазу (senescence-associated beta-galactosidase, SA- β -gal); изменения длины теломера и активности теломеразы; детекцию двуцепочечных разрывов ДНК и др. [8–10]. Вместе с тем, показано, что в некоторых видах тканей — таких как кишечный эпителий, железистый эпителий простаты, жировая ткань и другие — признаки клеточного старения существенно не связаны с хронологическим возрастом [6].

СИСТЕМНО-СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГИСТОГЕНЕЗА

На основании классических работ учёных-гистологов, выполненных во второй половине XX века, была разработана концепция системно-структурной организации гистогенеза как основополагающего стержня теории тканей [14]. В структуре гистогенеза принято выделять несколько этапов (факторов, элементарных процессов): пролиферацию, детерминацию, миграцию, дифференцировку, специализацию, рост, репродукцию, интеграцию и гибель [15–17]. Представляется целесообразным добавить в эту цепочку закономерных событий этап клеточного старения, что отчасти уже нашло отражение в научной и учебной литературе по гистологии [18].

В предложенной А.А. Клишовым (1984) схеме структурной организации гистогенеза старение клеток отсутствует. По мнению автора, гибели клеток предшествует особое состояние — так называемый некробиоз (по Р. Вирхову и М. Ферворну), под которым чаще всего подразумевают уже необратимые изменения клеток. Для обозначения обратимых (реактивных) изменений на протяжении примерно девяти десятков лет применяют термин «паранекроз» [19]. По сути содержания термины «некробиоз» и «паранекроз» объединяет направленность клеток к гибели и неопределённость признаков, по которым стареющие клетки можно доказательно обнаружить в составе тканей. О явлениях, предшествующих клеточной гибели в гистогенезе, писал А.Г. Кнорре (1971): «...следует различать инволюцию и последующую гибель клеток на почве старения организма как целого; инволюцию, гибель и отторжение клеток в результате рабочего снашивания [*физиологическая клеточная регенерация — прим. авт.*]; деградацию и распад как проявление или проявление далеко зашедшей дифференциации [*например, корнификация — прим. авт.*]; дегенерацию патологическую, наступающую лишь при особых, редко неблагоприятных условиях существования организма или его участка» (цит. по А.А. Клишову [14]).

Важной особенностью, применимой к клеточному старению, является обнаружение его признаков среди тканевых клеток уже на эмбриональной стадии развития. Это дополнительно иллюстрирует положение о том, что хронологический возраст ткани и организма в целом не тождественен их биологическому возрасту — как в совокупности, так и на уровне отдельных клеток.

Следует отметить, что гибель клеток на этапах эмбрионального гистогенеза давно нашла признание в теории тканей [14, 20]. Однако достоверная идентификация этапа клеточного старения в тканях разных возрастов пока не разработана в полной мере.

КОНЦЕПЦИЯ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

Впервые термин «клеточное старение» был предложен Л. Хейфликом и П. Мурхедом в 1961 году при изучении причин дегенерации клеток в первичной культуре диплоидных фибробластов человека [21], то есть морфофункциональные явления, ассоциированные с клеточным старением, — это прежде всего лабораторный феномен. Клеточное старение характеризуется прекращением деления в результате нарушения структуры клеточных оргanelл, эпигенетических перестроек и изменения секрета клеток [21]. Принято выделять два типа клеточного старения: репликативное и индуцированное стрессом [4, 22].

Репликативное старение — это результат множества циклов удвоения ДНК в процессе многократных клеточных делений, в результате которых происходит укорочение теломера. Во многих исследованиях показано снижение пролиферативного потенциала клеток при достижении лимита Хейфлика, который, однако, не одинаков для различных видов клеток и может варьировать в зависимости от нескольких факторов: гистогенетической принадлежности, условий культивирования, наличия и активности теломеразы и др. В среднем лимит Хейфлика составляет от 50 до 70 делений. При каждой репликации ДНК теряется 50–200 пар оснований теломер из-за неспособности ДНК-полимеразы удваивать всю молекулу. В результате развития так называемой реакции на повреждение ДНК (DNA-damage response, DDR) активируется экспрессия ингибиторов клеточного цикла *p16INK4A* и *p21CIP1*, запрещающих митотическое деление [23–26].

В постмитотических клетках (G0), к которым относятся большинство нейронов и кардиомиоциты, клеточное старение характеризуется повреждением ДНК в теломерных участках и не зависит ни от деления клеток, ни от длины теломера [27]. Вместе с тем, в нейронах и астроцитах, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, была показана взаимосвязь между укорочением теломера и развитием фенотипа, ассоциированного со старением [28].

Снижение скорости деления в процессе старения сопровождается постепенным увеличением размера и изменением формы большинства клеток [29, 30]. Для СК характерно укорочение теломерных участков хромосом. Однако накапливающиеся признаки старения коррелируют не с постепенным укорочением теломер по мере роста числа репликаций, а с превышением определённого порога их укорочения. Стареющие клетки имеют критически короткие теломеры, тогда как клетки с более длинными теломерами не проявляют признаков старения [24].

Интересной естественной моделью, демонстрирующей влияние длины теломер на развитие возраст-ассоциированных заболеваний, является синдром коротких теломер (Short telomere syndromes, STS) — спектр генетических нарушений, наследуемых по аутосомно-доминантному типу и приводящих к укорочению длины теломер. Из-за своей редкости и ограниченной осведомлённости врачей, STS, вероятно, недодиагностируется. Этот синдром следует подозревать при наличии таких клинических признаков, как преждевременное поседение волос, идиопатический лёгочный фиброз, криптогенный цирроз печени, узловатая регенеративная гиперплазия печени или зарегистрированный семейный анамнез этих проявлений [31].

Предполагается, что синдром длинных теломер (Long telomere syndromes, LTS), напротив, ассоциирован не с признаками старения, включая клеточное, а с повышенным риском развития злокачественных опухолей. К увеличению длины теломер приводят мутации в генах теломеразы и комплекса shelterin [26]. Теломераза — это особый фермент, компенсирующий уменьшение длины теломер во время клеточного деления за счёт способности синтезировать концевые теломерные повторы, используя собственную переносимую РНК в качестве матрицы. Показано возрастное снижение активности теломеразы [32]. В большинстве тканей у взрослых подавлена экспрессия обратной транскриптазы теломеразы (Telomerase reverse transcriptase, TERT). В гемопоэтических, а также других соматических стволовых клетках, даже при наличии экспрессии теломеразы, её уровень остаётся низким и не компенсирует укорочение теломер, происходящее при старении. Соматические мутации в проксимальном промоторе гена *TERT* в настоящее время считаются распространённой некодирующей мутацией при раке. Например, подавляющее большинство первичных меланом (67–85%), глиобластом (28–84%), липосарком (74–79%) и уротелиальных раков (47%) содержат мутации промотора *TERT*. При этом в клетках предраковых образований также выявлены критически укороченные теломеры, что можно рассматривать как начальный защитный механизм, ограничивающий избыточную пролиферацию патологических клеток.

Стресс-индуцированное клеточное старение связано с воздействием различных факторов, вызывающих повреждение ДНК, таких как окислительный стресс и дисфункция митохондрий, активация проонкогенов, неблагоприятные условия окружающей среды, что отчасти роднит его с явлением неспецифического клеточного (тканевого) адаптационного синдрома [33]. Повреждающие активные формы кислорода также могут образовываться под воздействием экзогенных факторов, включая УФ-излучение и химические вещества из табака. Эти реакции сигнализируют о DDR и активируют экспрессию *p21CIP1* и *p16INK4A*, что приводит к появлению признаков клеточного старения [34].

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК

Имеются противоречивые данные об изменениях размеров клеток в процессе старения — описано как их увеличение, так и уменьшение, что, по всей вероятности, связано с исследованием различных тканей. В некоторых случаях отмечается атрофия мембранных структур — микроворсинок, межклеточных контактов и др. Усиливается распад митохондрий и, вследствие этого, образуется «пигмент старения» — липофусцин, который откладывается в цитоплазме. В стареющих клетках процессы окислительного фосфорилирования протекают менее интенсивно, что приводит к снижению количества АТФ и НАД⁺ (окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида). В связи с этим митохондриальная дисфункция является характерным признаком СК и следствием накопления таких клеток в тканях [35].

В СК аутолизосомы постепенно снижают свою литическую активность, поэтому в цитоплазме накапливаются жировые и пигментные включения. Цито- и кариоскелет утрачивают локомоторные функции, а цитоплазма и ядро вакуолизируются [36]. Накопление аутофагосом на транскостороне комплекса Гольджи предложено считать образованием в цитоплазме пространственного компартмента, сопряжённого с TOR-аутофагией (TOR-autophagy spatial coupling compartment, TASC); в ядре появляются очаги гетерохроматина, ассоциированные со старением [37].

Изменение ядра и аранжировка генетического материала (senescence-associated heterochromatin foci, SAHF). Распространённой особенностью СК является увеличение и уплотнение их ядер (табл. 2). Кроме того, ядра могут приобретать неправильную форму, нередко фрагментируются, ядрышки увеличиваются в размерах и рассредотачиваются внутри ядра, изменяется ядерно-цитоплазматическое соотношение [38]. Эти преобразования связаны с конденсацией хроматина, реакцией на повреждение ДНК и появлением ассоциированных со старением очагов гетерохроматина — SAHF [39]. SAHF имеют вид интенсивно окрашенных участков внутри ядра, которые обогащены модификациями гистонов, ответственных за подавление экспрессии генов, связанных с пролиферацией, включая ключевые регуляторы клеточного цикла и гены, участвующие в репарации ДНК.

In vitro анализ фибробластов человека при репликативном старении (на поздних пассажах) показал увеличение площади поверхности клеток наряду с уменьшением их округлости, а также увеличение площади поверхности ядра и количества псевдоподий. Последнее может быть связано с накоплением компонентов цитоскелета — микротрубочек, микрофиламентов, промежуточных филаментов — и нарушением внутриклеточного транспорта, а также подвижности клеток. Примечательно, что изменения в клеточных структурах сильнее коррелируют

Таблица 2. Структурно-функциональные признаки сенесцентных клеток

Table 2. Structural and functional characteristics of senescent cells

Структурные признаки	Функциональные признаки
Ядро: увеличение размера, изменение формы, истощение ламина B1, укорочение теломер	Остановка клеточного цикла: экспрессия генов-ингибиторов циклин-зависимых киназ <i>p53/p21WAF1/CIP1</i> , <i>p16INK4a/pRB</i> SAHF Снижение активности теломеразы DDR (γ H2AX)
Цитоскелет: снижение количества микротрубочек	Снижение интенсивности внутриклеточного транспорта
Органеллы биосинтеза: расширение эндоплазматического ретикулума	SASP: IL-1, IL-2, IL-6; хемокины MCP1, CXL2,3; факторы роста TGF β , PAI-1
Митохондрии: вакуолизация, повреждение крист, уменьшение размеров	Повышение активности SA- β -gal SCAP: <i>ATG5</i> , <i>ATG7</i> , <i>BECN1</i>
Увеличение числа лизосом	

Примечание. SASP (Senescence-associated secretory phenotype) — секреторный фенотип, связанный со старением; DDR (DNA damage response) — ответ (реакция) на повреждение ДНК; SA- β -gal — связанная со старением β -галактозидаза; SAHF (Senescence-associated heterochromatin foci) — очаги гетерохроматина, связанные со старением; SCAP (Senescent cell anti-apoptotic pathways) — антиапоптотические пути сенесцентных клеток.

с возрастом донора, чем с такими показателями, как количество АТФ, набор секретируемых белков и реакция на повреждение ДНК [40]. Увеличение размера ядра и самой клетки при репликативном старении не универсально. Так, например, в мышечных волокнах молодых и пожилых людей показана гетероморфия ядер у лиц пожилого возраста, зависящая, в том числе, и от типа мышечного волокна [41, 42].

Изменение размеров и формы ядер обусловлено моделированием структурных элементов ядерного цитоскелета (нуклеоскелета). Внутренняя ядерная мембрана выстлана ядерной ламиной, которая состоит из сети белков, участвующих в поддержании конфигурации хроматина. Заболевания, в основе которых лежит дисфункция ламин (основных белков, формирующих ядерную ламины), — синдром Вернера и синдром Хатчинсона–Гилфорда, — характеризуются развитием преждевременного старения у детей и взрослых, соответственно. Большинство пациентов с синдромом Хатчинсона–Гилфорда несут мутацию G608G (GGC>GGT) в экзоне 11 гена ламина А, при этом фибробласты таких пациентов характеризуются фрагментированными ядрами, дезорганизацией центромера и ламин А и В [43]. Некоторые работы показывают, что истощение ламина В предшествует появлению ассоциированных со старением очагов гетерохроматина [44]. Ламины регулируют экспрессию генов и ингибируют транспозоны, в частности ретротранспозоны LINE и LTR-элементы, активность которых растёт при клеточном старении и является одной из причин нестабильности генома, включая укорочение теломер, накопление повреждений ДНК, нарушения механизмов репарации ДНК, а также эпигенетические изменения. Следовательно, нарушение

регуляции ламин, связанное с инактивирующими мутациями в соответствующих генах или со снижением их экспрессии, является одним из факторов клеточного старения [45, 46].

В процессе репликативного и стресс-индуцированного старения клеток млекопитающих происходит потеря гистонов. В зависимости от вида клеток чувствительными к репликативному старению могут оказаться как все гистоны, так и отдельные их типы. Показано, что в фибробластах дермы снижается содержание гистонов H3 и H4 на 43% и 47% соответственно, тогда как миосателлиты старых мышей теряют гистоны H1, H2B, H3 и H4. Потеря гистонов замечена также в Т-лимфоцитах и в клетках пигментного эпителия сетчатки. Причём, потеря гистонов с возрастом развивается как в активно пролиферирующих, так и в постмитотических клетках. Поскольку дестабилизация нуклеосом значительно увеличивает доступность хроматина, СК характеризуются более активной транскрипцией и нестабильностью генома [47, 48].

Изменения цитоскелета. В наибольшей степени процессы старения влияют на цитоскелет тех клеток, функции которых связаны с высокой подвижностью или сложной структурной организацией [49, 50].

Реорганизация микротрубочек в аксонах головного мозга человека и приматов во время старения происходит в результате изменений посттрансляционных модификаций изоформ тубулина и других белков, связанных с микротрубочками. В сенесцентных микроглиоцитах нарушается баланс этих белков, что приводит к затруднению сборки цитоскелета, снижению подвижности микроглии и образованию нейрофибриллярных клубков [51]. Дезорганизация микротрубочек в процессе старения приводит к истончению

аксонов и образованию аксональных вздутий [52]. При нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, лобно-височная деменция) наблюдается выраженный распад аксональных пучков микротрубочек [53, 54].

Установлено, что нарушение фагоцитарной активности сенесцентных макрофагов связано с изменениями в цитоскелете. Альвеолярные макрофаги стареющих мышей (а старые животные часто являются модельными объектами для исследования СК) характеризуются пониженной экспрессией мРНК ГТФ-связывающего белка Rac1, необходимого для активации комплекса Arp2/3 (Actin-Related Proteins 2 и 3), что, в свою очередь, приводит к ослабленной полимеризации F-актина [55].

Стареющие клетки секретируют комплекс провоспалительных цитокинов и ферментов, в частности протеаз, совокупность которых принято обозначать как **секреторный фенотип, связанный со старением (Senescence-associated secretory phenotype, SASP)**. SASP способствует поддержанию в тканях воспаления низкой интенсивности [56].

СЕНЕСЦЕНТНЫЕ КЛЕТКИ В СТРУКТУРЕ ТКАНЕЙ

Количество СК в тканях стареющих организмов варьирует от 1 до 20% в зависимости от типа ткани, возраста и множества других факторов [11, 57]. Наличие сенесцентных клеток было показано во многих тканях и структурах эмбриона, что свидетельствует о том, что старение является запрограммированным компонентом нормального эмбрионального развития и играет важную роль в гисто- и органогенезе [58]. SA- β -gal-положительные клетки выявлены в мезонефрозе, выстилке эндолимфатического мешка внутреннего уха и в апикальном эктодермальном гребне почек конечностей. У мышинных эмбрионов (E11,5–E15,5) была показана статистически значимая отрицательная корреляция между наличием SA- β -gal-положительных клеток и экспрессией маркера пролиферации Ki67 [59]. В области апикального эктодермального гребня у эмбрионов мыши и курицы были выявлены зрелые F4/80-положительные макрофаги, окружающие стареющие клетки [60]. Предполагают, что запрограммированное в процессе развития старение клеток сопровождается их удалением и последующим ремоделированием тканей, при этом само клеточное старение действует как контрольная точка, ограничивающая патологическую пролиферацию и необходимая для регуляции эмбриогенеза [61].

Клеточное старение — это не только важный механизм нормального эмбриогенеза, но и регулятор процессов регенерации тканей. В нескольких исследованиях

показано наличие СК в области регенерации после ампутации конечностей у саламандры [62] и ампутации плавников у рыбок данио-рерио (*Danio rerio*) [63]. При исследовании регенерации сердца у новорождённых мышей показано наличие сенесцентных клеток (SA- β -gal и SASP-положительных) на 3, 7 и 14 день после апикальной резекции, а также отсутствие СК на 21 день, то есть в уже полностью восстановленном сердце. При этом применение сенолитического препарата навитоклакс¹ усиливало субституцию и формирование фиброзных рубцов [64]. В экспериментальной работе на мышах показано, что количество СК в области повреждения скелетной мышцы снижается при применении сенолитика навитоклакса, что сопровождается нарушением регенерации [65]. Напротив, элиминация СК с помощью дазатиниба и кверцетина усиливала регенерацию мышц после травмы [66].

Накопленные к сегодняшнему дню сведения о функциональной активности СК пока не позволяют сделать однозначные выводы об их вовлечённости в гистофизиологические процессы и о результатах этого участия [67]. Противоречивость полученных данных определила необходимость появления концепции о гетерогенности сенесцентных клеток, в рамках которой выделены так называемые «вредные» и «полезные» варианты СК, оказывающие диаметрально противоположное влияние на регенерационный гистогенез и воспаление низкой степени интенсивности [68, 69]. Кроме того, сформулировано понятие о физиологическом (транзиторном в терминах авторов) и aberrантном клеточном старении. По мнению авторов, в первом случае под воздействием повреждающих факторов в тканях могут накапливаться СК, в том числе при хронологическом старении, но они эффективно элиминируются клетками иммунной системы. В то время как при aberrантном старении, благодаря SASP, сенесцентные клетки подавляют активность микроокружения и способствуют тем самым формированию патологического паттерна развития ткани [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ — МЕСТО СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК В СТРУКТУРЕ ГИСТОГЕНЕЗА

Таким образом, за последние три десятилетия были получены воспроизводимые данные о стереотипных неспецифических морфофункциональных изменениях клеток различной гистогенетической принадлежности, включая информацию о структурных перестройках клеточных компартментов, изменениях активности генов, в том числе тех, которые обеспечивают синтез провоспалительных цитокинов и некоторых факторов роста. По-видимому, эти особенности предопределяют нарастающие с хронологическим возрастом проявления воспаления низкой интенсивности в тканях и гиперплазии соединительнотканной стромы

¹ Лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации.

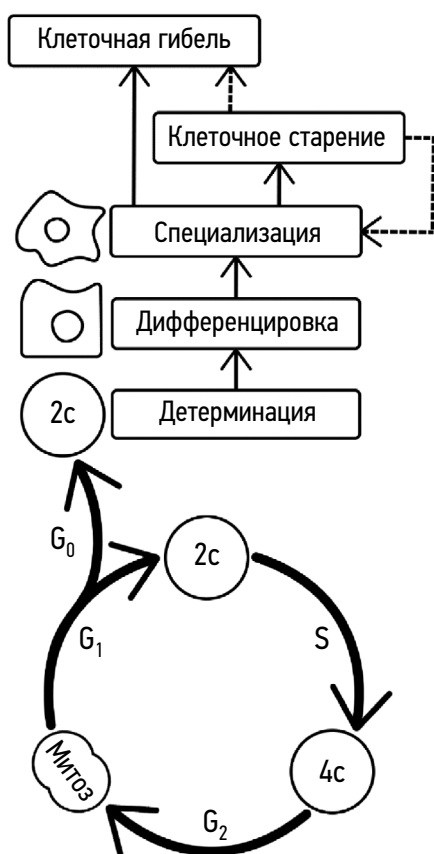


Рис. 1. Структурная схема гистогенеза.

Fig. 1. Structural scheme of histogenesis made by the authors.

органов. Причём, описанные клеточные изменения не являются в обязательном порядке стадией, предшествующей тому или иному виду клеточной гибели. Однако последнее требует дополнительного изучения, как минимум с точки зрения развития микро- и макроаутофагии.

Гистофизиологическое влияние синтетической активности СК не ограничивается перечисленными особенностями, но также включает и прямое воздействие на клеточную регенерацию специализированных тканей, что показано в ряде модельных (экспериментальных) исследований. Совокупность полученных данных позволяет выдвинуть положение о том, что клеточное старение следует рассматривать как отдельный этап (фактор, элементарный процесс) гистогенеза, не тождественный промежуточному состоянию между «жизнью и смертью» (паранекроз, некробиоз; рис. 1).

Морфофункциональные особенности СК можно выявить в результате проведения комплексных гистофизиологических, гистохимических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и ультраструктурных

исследований. СК обнаружены (визуализированы) в целом ряде тканей организма (см. табл. 1). Это позволяет с уверенностью утверждать, что на сегодняшний день клеточную сенесценцию следует рассматривать не только и не столько как *in vitro* феномен, связанный с индукцией репликативного или стресс-индуцированного старения в условиях отсутствия дистантного и контактного взаимодействия с клетками интегративных систем организма — иммунной, эндокринной и нервной.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части. Наибольший вклад распределён следующим образом: Р.В. Деев, К.В. Котенко — концепция и дизайн; Р.В. Деев, Ю.В. Маркина, Т.В. Кириченко — поиск и оформление источников литературы; Р.В. Деев, Ю.В. Маркина, Т.В. Кириченко, И.В. Живодерников, А.М. Маркин, И.И. Еремин — написание и редактирование текста.

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (НИОКР №FURG-2025-0032).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The primary contributions were distributed as follows. R.V. Deev, K.V. Kotenko: conceptualization, methodology, R.V. Deev, Yu.V. Markina, T.V. Kirichenko: investigation, resources, R.V. Deev, Yu.V. Markina, T.V. Kirichenko, I.V. Zhivodernikov, A.M. Markin, I.I. Yerechin: writing—original draft, writing—review & editing.

Funding sources: The research and analytical work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (R&D Project No. FURG-2025-0032).

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Anichkov NM, Kvetnoi IM. The role of I.V. Davydovski in the development of gerontology. *Advances in Gerontology*. 2002;9(3):257. (In Russ.) EDN: YCTKNV

2. DiLoreto R, Murphy CT. The cell biology of aging. *Mol Biol Cell*. 2015;26(25):4524–4531. doi: 10.1091/mbc.E14-06-1084 EDN: WRGIFB

3. Lushnikov EF. *Death of the human being and its organs, tissues and cells. Modern ideas.* Obninsk; 2024. (In Russ.)
4. Kirichenko TV, Markina YuV, Markin AM, et al. 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 EDN: FHIPKL
5. Choi EL, Taheri N, Chandra A, Hayashi Y. Cellular Senescence, Inflammation, and Cancer in the Gastrointestinal Tract. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):9810. doi: 10.3390/ijms24129810 EDN: FYBNLD
6. Tuttle CSL, Waaijer MEC, Slee-Valentijn MS, et al. Cellular senescence and chronological age in various human tissues: A systematic review and meta-analysis. *Aging Cell.* 2020;19(2):e13083. doi: 10.1111/acer.13083 EDN: DEJOAZ
7. Ogrodnik M, Carlos Acosta J, Adams PD, et al. Guidelines for minimal information on cellular senescence experimentation in vivo. *Cell.* 2024;187(16):4150–4175. doi: 10.1016/j.cell.2024.05.059 EDN: FCJVFN
8. Morgunova GV, Kolesnikov AV, Klebanov AA, Khokhlov AN. Senescence-associated β -galactosidase-a biomarker of aging, DNA damage, or cell proliferation restriction? *Moscow University Biological Sciences Bulletin.* 2015;4(4):15–18. (In Russ.) EDN: UXOJVH
9. Anderson R, Lagnado A, Maggiorani D, et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J.* 2019;38(5):e100492. doi: 10.15252/EMBJ.2018100492
10. Bernardes de Jesus B, Blasco MA. Assessing cell and organ senescence biomarkers. *Circ Res.* 2012;111(1):97–109. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247866 EDN: JRAEBL
11. Biran A, Zada L, Abou Karam P, et al. Quantitative identification of senescent cells in aging and disease. *Aging Cell.* 2017;16(4): 661–671. doi: 10.1111/acer.12592
12. Li G, Zhang D, Wang S, et al. Protective Role of Taraxasterol against Cardiovascular Aging and Aging-Induced Desensitization of Insulin Signaling. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022;27(11):311. doi: 10.31083/j.fbl2711311 EDN: EMDIYZ
13. Geng YQ, Guan JT, Xu XH, Fu YC. Senescence-associated beta-galactosidase activity expression in aging hippocampal neurons. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(4):866–869. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.05.011 EDN: NWJHYT
14. Klishov AA. *Histogenesis and tissue regeneration.* Leningrad: Meditsina; 1984. (In Russ.)
15. Schelkunov SL. *The Principles of cellular differentiation.* Moscow: Meditsina; 1977. (In Russ.)
16. Danilov RK, Borovaia TG, Klochkov ND. Experimental and histological analysis of histogenesis and tissue regeneration (some results of the 20th century and perspectives on further research). *Morphology.* 2000;117(4):7–16. (In Russ.) EDN: MQKGEV
17. Danilov RK. General principles of cellular organisation, development and classification of tissues. In: Danilov RK, editor. *Manual of histology.* 2nd ed. Saint Petersburg: SpetsLit; 2011. P. 98–123. (In Russ.)
18. Myadelets OD. *Fundamentals of human age-related histology: textbook.* Vitebsk: Vitebskiy gosudarstvennyy ordena Druzhby narodov meditsinskiy universitet, 2024. (In Russ.) ISBN: 978-985-580-197-0 EDN: DAJSIE
19. Nasonov DN, Aleksandrov VYa. *Response of living matter to external influences.* Moscow, Leningrad: Izd-vo Akad. nauk SSSR; 1940. (In Russ.)
20. Deev RV, Bilyalov AI, Zhampeisov TM. Modern ideas about cell death. *Genes & Cells.* 2018;13(1):6–19. (In Russ.) doi: 10.23868/201805001 EDN: YNQDVJ
21. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961;25:585–621. doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6
22. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, et al. Cellular senescence: Defining a path forward. *Cell.* 2019;179(4): 813–827. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005 EDN: PGJUED
23. Jiang J, Wang Y, Sušac L, et al. Structure of telomerase with telomeric DNA. *Cell.* 2018;173(5):1179–1190.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.04.038 EDN: VFVENU
24. Nassrally MS, Lau A, Wise K, et al. Cell cycle arrest in replicative senescence is not an immediate consequence of telomere dysfunction. *Mech Ageing Dev.* 2019;179:11–22. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.009
25. Afifi MM, Crncec A, Cornwell JA, et al. Irreversible cell cycle exit associated with senescence is mediated by constitutive MYC degradation. *Cell Rep.* 2023;42(9):113079. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113079 EDN: IHGSVZ
26. Mylonas A, O'Loughlen A. Cellular senescence and ageing: Mechanisms and interventions. *Front Aging.* 2022;3:866718. doi: 10.3389/fragi.2022.866718 EDN: BQSPHC
27. Anderson R, Lagnado A, Maggiorani D, et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J.* 2019;38(5):e100492. doi: 10.15252/embj.2018100492
28. Harley J, Santosa MM, Ng CY, et al. Telomere shortening induces aging-associated phenotypes in hiPSC-derived neurons and astrocytes. *Biogerontology.* 2024;25(2):341–360. doi: 10.1007/s10522-023-10076-5 EDN: BEGUSA
29. Lanz MC, Zatulovskiy E, Swaffer MP, et al. Increasing cell size remodels the proteome and promotes senescence. *Mol Cell.* 2022;82(17):3255–3269.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2022.07.017 EDN: ZKTAKE
30. Neurohr GE, Terry RL, Lengefeld J, et al. Excessive cell growth causes cytoplasm dilution and contributes to senescence. *Cell.* 2019;176(5):1083–1097.e18. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.018 EDN: BRJMLC
31. Baird A, Gomes M, Souza CA, et al. Short Telomere Syndrome presenting with pulmonary fibrosis, liver cirrhosis and hepatopulmonary syndrome: a case report. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):114. doi: 10.1186/s12890-023-02378-8 EDN: DFUVPH
32. Spivak IM, Mikhelson VM, Spivak DL. Telomere length, telomerase activity, stress and aging. *Advances in Gerontology.* 2015;28(3): 441–448. (In Russ.) EDN: UYLYSH
33. Braun AD, Mozhonok TP. *Non-specific cellular system adaptation.* Leningrad: Nauka; 1987. (In Russ.)
34. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):75–95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w EDN: HMSHWJ
35. Chini CCS, Cordeiro HS, Tran NLK, Chini EN. NAD metabolism: Role in senescence regulation and aging. *Aging Cell.* 2024;23(1):e13920. doi: 10.1111/acer.13920
36. Tominaga K. The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology. *Pathobiol Aging Age Relat Dis.* 2015;5:27743. doi: 10.3402/pba.v5.27743
37. Narita M, Young AR, Arakawa S et al. Spatial coupling of mTOR and autophagy augments secretory phenotypes. *Science.* 2011;332(6032):966–970. doi: 10.1126/science.1205407

38. Belhadj J, Surina S, Hengstschläger M, Lomakin AJ. Form follows function: Nuclear morphology as a quantifiable predictor of cellular senescence. *Aging Cell*. 2023;22(12):e14012. doi: 10.1111/ace1.14012 EDN: BSLBWC
39. Gao E, Sun X, Thorne RF, et al. NIPSNAP1 directs dual mechanisms to restrain senescence in cancer cells. *J Transl Med*. 2023;21(1):401. doi: 10.1186/s12967-023-04232-1 EDN: MWRDBK
40. Welter EM, Benavides S, Archer TK, et al. Machine learning-based morphological quantification of replicative senescence in human fibroblasts. *Geroscience*. 2024;46(2):2425–2439. doi: 10.1007/s11357-023-01007-w EDN: IMNPWZ
41. Cristea A, Qaisar R, Edlund PK, et al. Effects of aging and gender on the spatial organization of nuclei in single human skeletal muscle cells. *Aging Cell*. 2010;9(5):685–697. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00594.x EDN: NZOSIB
42. Cisterna B, Malatesta M. Molecular and structural alterations of skeletal muscle tissue nuclei during aging. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1833. doi: 10.3390/ijms25031833 EDN: CDMPIW
43. Taimen P, Pflieger K, Shimi T, et al. A progeria mutation reveals functions for lamin A in nuclear assembly, architecture, and chromosome organization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(49):20788–20793. doi: 10.1073/pnas.0911895106
44. Sadaie M, Salama R, Carroll T, et al. Redistribution of the Lamin B1 genomic binding profile affects rearrangement of heterochromatic domains and SAHF formation during senescence. *Genes Dev*. 2013;27(16):1800–1808. doi: 10.1101/gad.217281.113 EDN: RMWXUF
45. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. The relationship of lamins with epigenetic factors during aging. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(1):40–49. doi: 10.18699/VJGB-22-06 EDN: CUVKWK
46. Kristiani L, Kim M, Kim Y. Role of the nuclear lamina in age-associated nuclear reorganization and inflammation. *Cells*. 2020;9(3):718. doi: 10.3390/cells9030718 EDN: UFHLED
47. Soto-Palma C, Niedernhofer LJ, Faulk CD, Dong X. Epigenetics, DNA damage, and aging. *J Clin Invest*. 2022;132(16):e158446. doi: 10.1172/JCI158446 EDN: QPZPGS
48. López-Gil L, Pascual-Ahuir A, Proft M. Genomic instability and epigenetic changes during aging. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14279. doi: 10.3390/ijms241814279 EDN: KBUINW
49. Pradeau-Phélut L, Etienne-Manneville S. Cytoskeletal crosstalk: A focus on intermediate filaments. *Curr Opin Cell Biol*. 2024;87:102325. doi: 10.1016/j.ceb.2024.102325 EDN: HXJFIA
50. Schmidt CJ, Stehbens SJ. Microtubule control of migration: Coordination in confinement. *Curr Opin Cell Biol*. 2024;86:102289. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102289 EDN: TRHOXY
51. Socodato R, Relvas JB. A cytoskeleton symphony: Actin and microtubules in microglia dynamics and aging. *Prog Neurobiol*. 2024;234:102586. doi: 10.1016/j.pneurobio.2024.102586 EDN: XHPWGM
52. Okenve-Ramos P, Gosling R, Chojnowska-Monga M, et al. Neuronal ageing is promoted by the decay of the microtubule cytoskeleton. *PLoS Biol*. 2024;22(3):e3002504. doi: 10.1371/journal.pbio.3002504 EDN: AVYDQG
53. Kounakis K, Tavernarakis N. The cytoskeleton as a modulator of aging and neurodegeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1178:227–245. doi: 10.1007/978-3-030-25650-0_12 EDN: CLUGNY
54. Sferra A, Nicita F, Bertini E. Microtubule dysfunction: A common feature of neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7354. doi: 10.3390/ijms21197354 EDN: GWEPNN
55. Li Z, Jiao Y, Fan EK, et al. Aging-impaired filamentous actin polymerization signaling reduces alveolar macrophage phagocytosis of bacteria. *J Immunol*. 2017;199(9):3176–3186. doi: 10.4049/jimmunol.1700140
56. Kuehnemann C, Wiley CD. Senescent cells at the crossroads of aging, disease, and tissue homeostasis. *Aging Cell*. 2024;23(1):e13988. doi: 10.1111/ace1.13988 EDN: AMCLZI
57. 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 EDN: XLAPMS
58. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(7):482–496. doi: 10.1038/nrm3823 EDN: USWTWN
59. Muñoz-Espín D, Cañamero M, Maraver A, et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell*. 2013;155(5):1104–1118. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.019
60. Storer M, Mas A, Robert-Moreno A et al. Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning. *Cell*. 2013;155(5):1119–1130. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.041
61. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, et al. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1047–1078. doi: 10.1152/physrev.00020.2018 EDN: XAESJN
62. Yun MH, Davaapil H, Brookes JP. Recurrent turnover of senescent cells during regeneration of a complex structure. *Elife*. 2015;4:e05505. doi: 10.7554/eLife.05505
63. Da Silva-Álvarez S, Guerra-Varela J, Sobrido-Cameán D, et al. Cell senescence contributes to tissue regeneration in zebrafish. *Aging Cell*. 2020;19(1):e13052. doi: 10.1111/ace1.13052
64. Feng T, Meng J, Kou S, et al. CCN1-induced cellular senescence promotes heart regeneration. *Circulation*. 2019;139(21):2495–2498. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039530
65. Young LV, Wakelin G, Cameron AWR, et al. Muscle injury induces a transient senescence-like state that is required for myofiber growth during muscle regeneration. *FASEB J*. 2022;36(11):e22587. doi: 10.1096/fj.202200289RR EDN: EUGJGI
66. Moiseeva V, Cisneros A, Sica V, et al. Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration. *Nature*. 2023;613(7942):169–178. doi: 10.1038/s41586-022-05535-x EDN: ZQIZCC
67. de Magalhães JP. Cellular senescence in normal physiology. *Science*. 2024;384(6702):1300–1301. doi: 10.1126/science.adj7050 EDN: DMDQIN
68. Tripathi U, Misra A, Tchkonja T, Kirkland JL. Impact of senescent cell subtypes on tissue dysfunction and repair: Importance and research questions. *Mech Ageing Dev*. 2021;198:111548. doi: 10.1016/j.mad.2021.111548 EDN: EVIZCP
69. Shvedova M, Samdavid Thanapaul RJR, Thompson EL, et al. Cellular senescence in aging, tissue repair, and regeneration. *Plast Reconstr Surg*. 2022;150:4S–11S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000967 EDN: NXWUCH
70. Rhinn M, Ritschka B, Keyes WM. Cellular senescence in development, regeneration and disease. *Development*. 2019;146(20):dev151837. doi: 10.1242/dev.151837 EDN: XMSQIZ

ОБ АВТОРАХ

***Деев Роман Вадимович**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2;
ORCID: 0000-0003-3734-6972;
eLibrary SPIN: 2957-1687;
e-mail: romdey@gmail.com

Маркина Юлия Владимировна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-3781-6340;
eLibrary SPIN: 8389-2346;
e-mail: yu.v.markina@gmail.com

Кириченко Татьяна Владимировна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2899-9202;
eLibrary SPIN: 4332-9045;
e-mail: t-gorchakova@mail.ru

Живодерников Иван Владимирович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-2175-4739;
eLibrary SPIN: 1052-5249;
e-mail: kordait-2213@yandex.ru

Маркин Александр Михайлович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6649-7924;
eLibrary SPIN: 8364-5150;
e-mail: kma-morph@mail.ru

Еремин Илья Игоревич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-4336-8986;
eLibrary SPIN: 6098-7226;
e-mail: eremin.ii@med.ru

Котенко Константин Валентинович, д-р мед. наук,
академик РАН;
ORCID: 0000-0002-6147-5574;
eLibrary SPIN: 5993-3323;
e-mail: noc@med.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Roman V. Deev**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 2 Abrikosovsky aly, Moscow, Russia, 119435;
ORCID: 0000-0003-3734-6972;
eLibrary SPIN: 2957-1687;
e-mail: romdey@gmail.com

Yuliya V. Markina, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-3781-6340;
eLibrary SPIN: 8389-2346;
e-mail: yu.v.markina@gmail.com

Tatiana V. Kirichenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-2899-9202;
eLibrary SPIN: 4332-9045;
e-mail: t-gorchakova@mail.ru

Ivan V. Zhivodernikov, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-2175-4739;
eLibrary SPIN: 1052-5249;
e-mail: kordait-2213@yandex.ru

Alexander M. Markin, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-6649-7924;
eLibrary SPIN: 8364-5150;
e-mail: kma-morph@mail.ru

Ilya I. Eremin, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-4336-8986;
eLibrary SPIN: 6098-7226;
e-mail: eremin.ii@med.ru

Konstantin V. Kotenko, Dr. Sci. (Medicine), Academician
of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-6147-5574;
eLibrary SPIN: 5993-3323;
e-mail: noc@med.ru