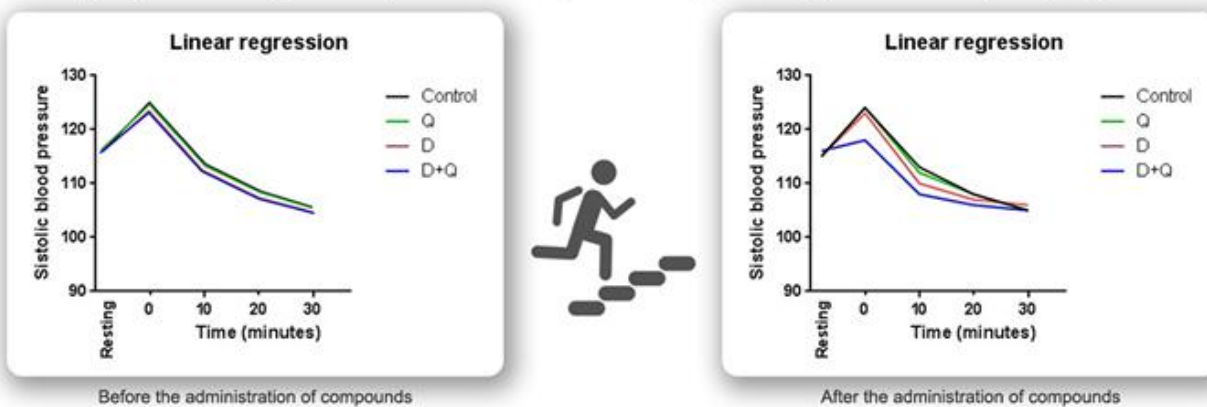


## ადამიანებში დასატინიბის და კვერცეტინის ჯვარედინი სენოლიტიკური ეფექტი ჯაბა ტყემალაძე

დღევანდელი კლინიკა, ადამიანის გაახალგაზრდავების ტექნოლოგიის შექმნის  
განყოფილების ხელმძღვანელი

orcid: 0000-0001-8651-7243

Male participants over the age of 36 orally administered 50mg dasatinib along with 500 mg quercetin once a day during 5 days overall.



After the administration of compounds improved results of stair ascending test (SAT) and tranquilized state of systolic blood pressure proved the senolytic effect of two compounds. Simultaneous administration of 50mg dasatinib and 500 mg quercetin demonstrated outstanding improvement of physical endurance.

### აბსტრაქტი

**შესავალი:** სენესცენტური უჯრედები ტოქსიკური უჯრედებია. მათი რაოდენობა ყოველდღე იზრდება და გარკვეული დროის შემდეგ მათი კრიტიკული რაოდენობის დაგროვება იწვევს დაბერების ნიშნების გამოვლინებას. შეიძლება ითქვას, რომ სენესცენტური უჯრედები იწვევენ ასაკთან დაკავშირებულ პათოლოგიებს.

**მიზანი:** დასატინიბის და კვერცეტინის ერთდროულმა მიღებამ  $Ercc1^{-/\Delta}$  თაგვებში გამოიწვია სენოლიტიკური უჯრედების ნაწილობრივი დახოცვა და მათი ჯანმრთელობის გაუმჯობესება და ასაკთან დაკავშირებული სიმპტომები და პათოლოგიების გადავადება. აქ კი აღწერილია კვლევა, რომელშიც შემოწმდა დასატინიბისა და კვერცეტინის კომბინაციის სენოლიზური ეფექტი ადამიანებზე.

**კვლევის დიზაინი:** ჩატარდა კლინიკური კვლევა 36 - 64 წლის მამრობითი სქესის მოხალისეებში. მოხალისეები დაიყვნენ 4 ჯგუფად, თითოეულში 16 ადამიანი. D+Q ჯგუფში ღებულობდნენ 50 მგ დასატინიბს და 500 მგ კვერცეტინს ერთადროულად ერთხელ დღეში 5 დღის განმავლობაში. დანარჩენი ჯგუფებში: D+P - დასატინიბი + პლაცებო ჯგუფი; Q+P - კვერცეტინი + პლაცებო ჯგუფი; P+P - პლაცებო(დასატინიბის) + პლაცებო(კვერცეტინის) ჯგუფი.

**მეთოდები:** ცვლილებების რეგისტრაციისა და შესაფასებლად კვლევა დაკომპლექტდა სისხლის საერთო ანალიზის სკრინინგით და კიბეზე ასვლის ტესტით.

**შედეგები:** 50 მგ დასატინიბის 500 მგ კვერცეტინის ერთდროულმა მიღებამ აჩვენა აშკარა სენოლიტიკური ეფექტი. ეს დადასტურდა კიბეზე ასვლის ტესტის გაუმჯობესებული შედეგებით. სისხლის საერთო ანალიზმა კი აჩვენა, რომ ამ ორი პრეპარატის ასეთი დოზირების კომბინაცია დიდი ალბათობით უვნებელია.

**დასკვნა:** ეს შედეგები აჩვენებენ სენესცენტური უჯრედების შერჩევითი ელიმინაციის შესაძლებლობას ადამიანებში და სენოლიტიკური საშუალებების ეფექტურობას ჯანმრთელობისა და ფიზიკური შესაძლებლობების გასაუმჯობესებლად.

**საკვანძო სიტყვები:** დასატინიბი, კვერცეტინი, რეპლიკაციური დაბერება, სენესცენცია, სენოლიტიკი

#### **აბრევიატურები:**

SAT - კიბეზე ასვლის ტესტი;

CBC - სისხლის საერთო ანალიზი

SBP - სისტოლური არტერიული წნევა

DBP - დიასტოლური არტერიული წნევა

IPF - იდიოპათიური ფილტვის ფიბროზი

NO - აზოტის ოქსიდი

D+Q - დასატინიბი + კვერცეტინი ჯგუფი

D+P - დასატინიბი + პლაცებო ჯგუფი

Q+P - კვერცეტინი + პლაცებო ჯგუფი

P+P - პლაცებო + პლაცებო ჯგუფი

## შესავალი

დადასტურებულია, რომ სენესცენტური უჯრედები მრავალუჯრედიანი ცხოველური/ადამიანის ორგანიზმებში ინტოქსიკაციის მთავარი წყაროა. მათი წარმოშობის მექანიზმი აქამდე გაურკვეველია. სენესცენტური უჯრედების ნაწილობრივი აღმოფხვრის ექსპერიმენტის შედეგები შესაძლოა აიხსნას რეპლიკატიური დაბერების და დიფერენციაციის ცენტრიოლარული თეორიით (Tkemaladze and Chichinadze, 2005).

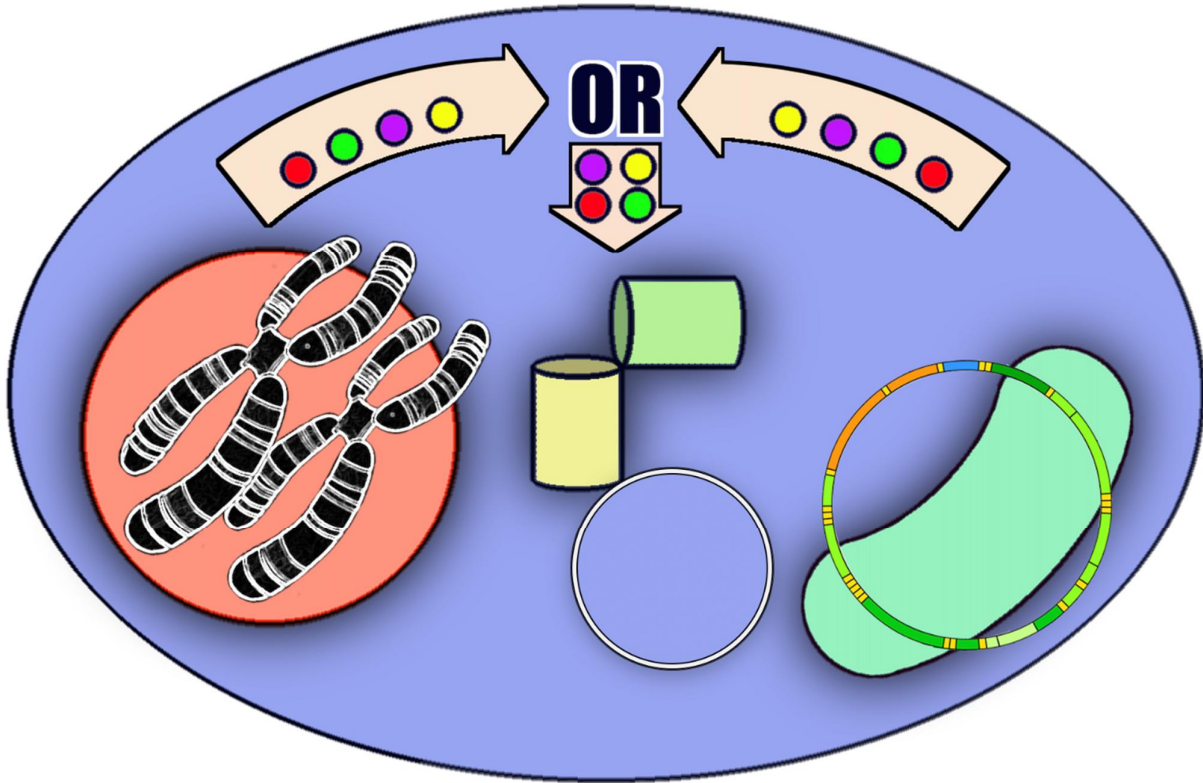
ცენტრიოლების დაშლა მეიოზური პიფველი გაყოფის პროფაზის დროს (Hartung and Stahl, 1977) შესაძლოა მოწმობს, რომ დიფერენცირებულ, მაღალი ციტოგენეტიური სტატუსის მქონე, პოტენციაში შეზღუდულ უჯრედში აღდგა ტოტიპოტენცია- „ნულოვანი“ ციტოგენეტიკური სტატუსი.

სპერმატოზოიდის და კვერცხუჯრედის შერწყმის შედეგად მიღებული ტოტიპოტენტური ზიგოტა იყოფა და წარმოშობს პირველი თაობის 2 ტოტიპოტენტურ უჯრედს. ეს უჯრედები ასევე იყოფიან და წარმოქმნიან ტოტიპოტენტურ უჯრედების მომდევნო თაობას. თითოეული უცენტრიოლო უჯრედიდან შეიძლება განვითარდეს მონოზიგოტური (MZ) ტყუპები. და ასე გრძელდება სანამ გარკვეულ თაობაში არ წარმოიქმნება ცენტრიოლები de novo (Abumuslimov et al., 1994).

ცენტრიოლების წარმოქმნის თაობიდან უჯრედები კარგავენ ტოტიპოტენციას (Ishiuchi and Torres-Padilla, 2013) და გადადიან შეუქცევადი დიფერენციაციის გზაზე - ისინი იძენენ გარკვეულ ციტოგენეტიკურ სტატუსს, რომელიც იცვლება შემდეგი ასიმეტრიული გაყოფის შედეგად მომდევნო თაობის უჯრედებში (Tkemaladze and Chichinadze, 2008). ციტოგენეტიკური სტატუსის შეცვლა ნიშნავს, რომ მანამდე აქტიური გენური ქსელი გამორთო, ხოლო მეორე გააქტიურდა და ჩაირთო (Roy and Kundu, 2014). უჯრედების თაობების რაოდენობა, ზიგოტიდან დაწყებული, შეზღუდულია ჰეიფლიკის ლიმიტით (Hayflick, 1997) - დაპროგრამებული აპოპტოზი აქტიურდება უჯრედების ბოლო თაობაში.

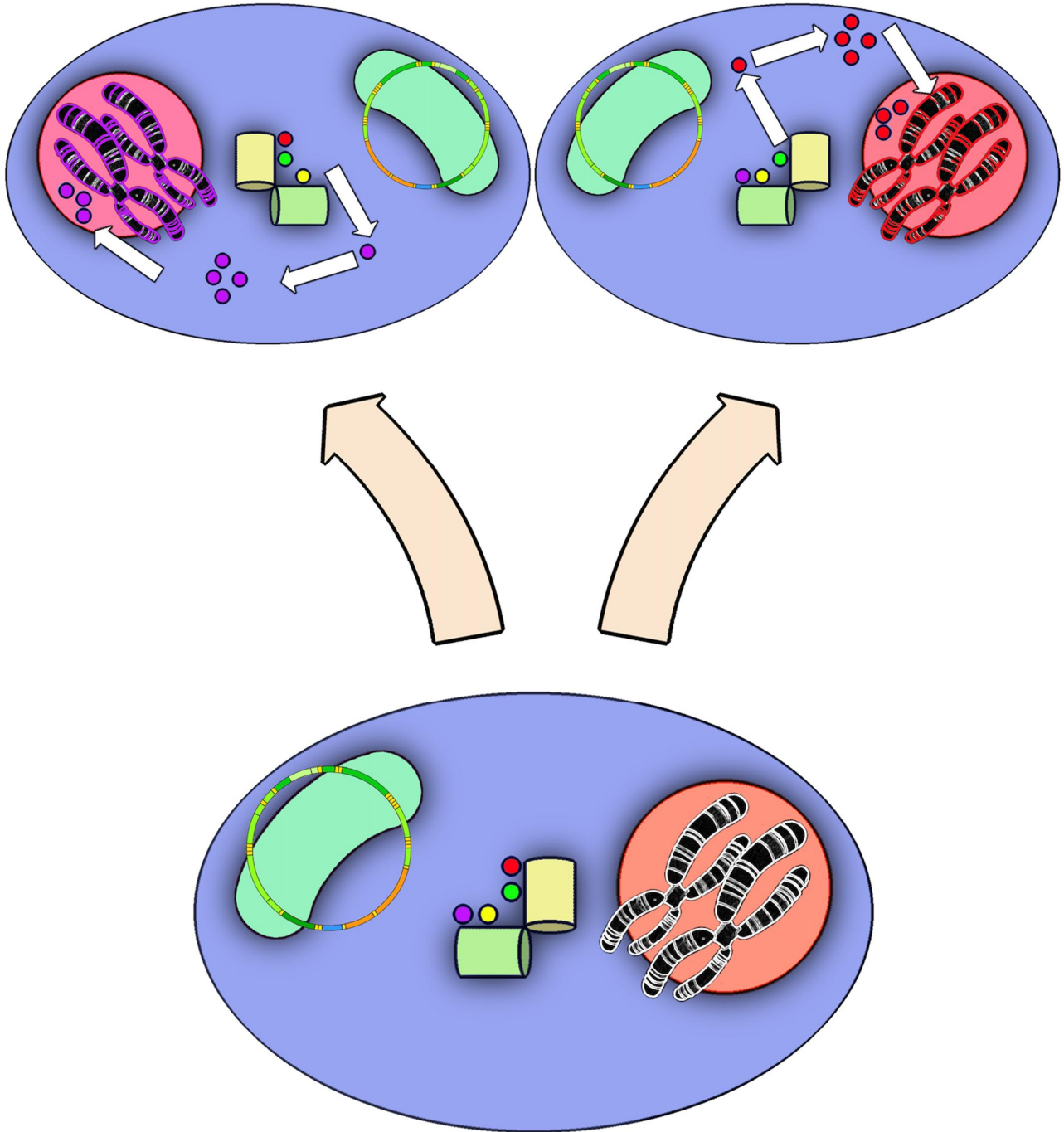
რეპლიკაციური დაბერების და დიფერენციაციის ცენტრიოლარული თეორიის მიხედვით შესაძლებელია:

1. სომატური უჯრედების გაყოფის "მრიცხველის" სტრუქტურა ფიზიკურად დაკავშირებულია ცენტრიოლებთან. ეს სტრუქტურები შედგება რნმ/ცილების სხვადასხვა მცირე მოლეკულური რგოლებისგან. ერთი სტრუქტურა დაკავშირებულია ერთ ცენტრიოლთან, ხოლო მეორე დაკავშირებულია მეორე ცენტრიოლთან. თითოეული სტრუქტურა განსხვავდება მცირე მოლეკულების ნაკრებით.
2. ცენტრიოლების de novo ფორმირებამდე, ბირთვული/მიტოქონდრიული დნმ-ის საფუძველზე, წარმოიქმნება დიფერენციაციის, ერთმანეთისგან განსხვავებული, ინდუქტორებით დაკოპლექტებული სტრუქტურები - შესაბამის ცენტრიოლისათვის.



**ნახატი 1.** თითოული ცენტრიოლი შეიცავს დიფერენციაციის ინდუქტორების განსხვავებულ კომპლექსს. ისინი ასოცირდებიან შესაბამის ცენტრიოლებთან.

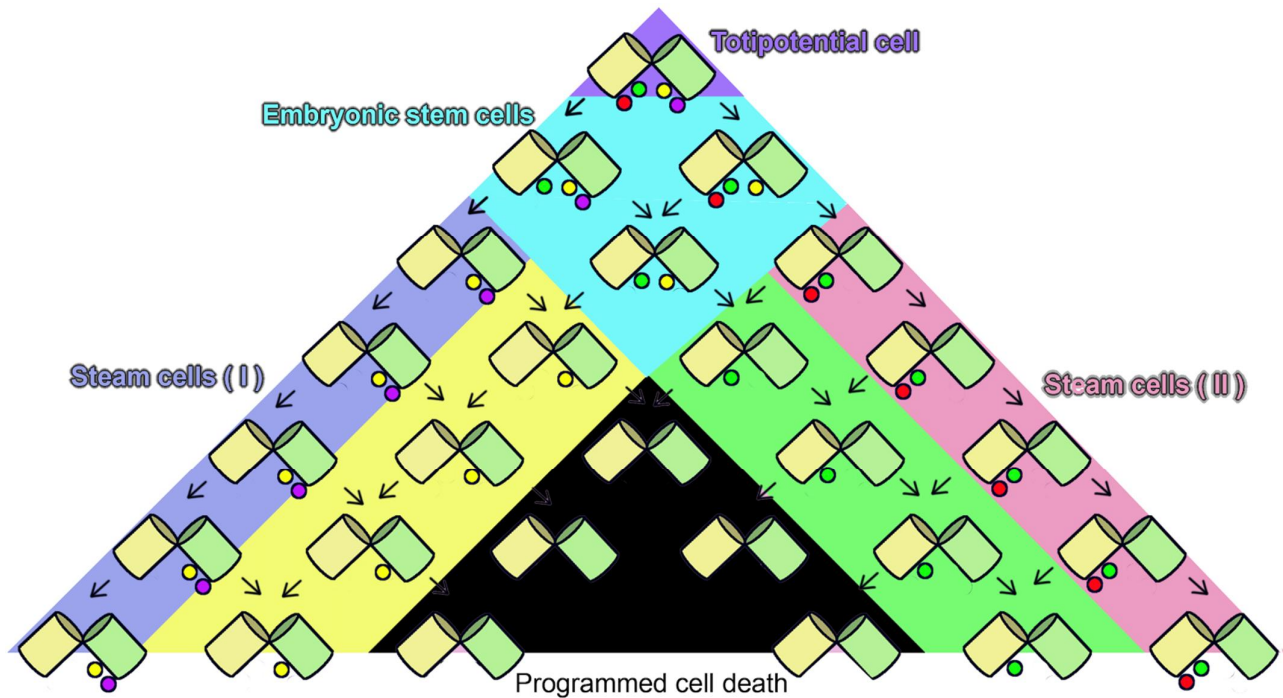
3. ცენტრიოლების რედუპლიკაციამდე ხდება დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურების რედუპლიკაცია ახალი ცენტრიოლებისათვის. ახლად სინთეზირებული დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურას აკლდება ერთი, პროქსიმალური ინდუქტორი.
4. ასიმეტრიული მიტოზი გულისხმობს, რომ ერთ უჯრედ-შთამომავალში გამონთავისუფლდება ერთი დიფერენციაციის ინდუქტორი, ხოლო მეორე უჯრედ-შთამომავალში გამონთავისუფლდება მეორე(სხვა) დიფერენციაციის ინდუქტორი. ხდება ინდუქტორის ზეგავლენა ბირთვის დნმ-ზე - შეუქცევადი დიფერენციაცია.



**ნახატი 2.** ასიმეტრიული გაყოფის შედეგად, ცენტრიოლების რედუპლიკაციის პროცესში ხდება შეუქცევადი დიფერენციაციის ინდუქტორების გამონთავისუფლება. ტოტიპოტენტური წინაპარი უჯრედი ბადებს ორ სხვა და სხვა შთამომავალ უჯრედს- ერთში ირთვება ერთი გენური ქსელები, ხოლო მეორეში მეორე, სულ სხვა გენური ქსელები.



5. საწამ ორივე ინდუქტორების სტრუქტურა ჯერ კიდევ შეიცავენ დიფერენციაციის ინდუქტორებს, შთამომავალი უჯრედები ფლობენ ემბრიონალური ღეროვანი უჯრედების პოტენციალს.
6. როცა ასიმეტრიული გაყოფების შედეგად ერთი დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურა დაიცლება ინდუქტორებისაგან და მეორე დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურა ჯერ კიდევ შეიცავს ინდუქტორებს, შთამომავალი უჯრედი ფლობს ზრდასრული რეროვანი უჯრედის პოტენციალს.
7. როცა ასიმეტრიული გაყოფების შედეგად ორივე დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურა დაიცლება ინდუქტორებისაგან უჯრედი აღწევს ჰეიფლიკის ლიმიტს.



ნახატი 3. ტოტიპოტენტური უჯრედებში დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურები სრულად არის დაკოპლექტებული. ემბრიონალურ ღეროვან უჯრედებში ერთ ან ორივე დიფერენციაციის სტრუქტურას აკლია შეზღუდული პოტენციალის შესაბამისი ინდუქტორი. ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებში ერთ-ერთი დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურა სრულიად ცარიელია ინდუქტორებისაგან. საინტერესოა, რომ არსებობს სულ ორი კლასი ზრდასრული ღეროვანი უჯრედებისა, რაც ხსნის სომატური და გონადური ვექტორების არსებობას. ორივე დიფერენციაციის ინდუქტორების სტრუქტურისა დაცარიელება იწვევს დაპროგრამირებულ სიკვდილს. ასევე საინტერესოა, რომ ერთი ასიმეტრიული გაყოფის შედეგად წარმოქმნილ სხვა და სხვა ციტოგენეტიკურ ვექტორს შეუძლია შემდეგ ასიმეტრიული გაყოფისას აწარმოონ ერთნაირი ციტოგენეტიური სტატუსის მქონე შთამომავალი უჯრედები, რაც ხსნის მეზოდერმის წარმოქმნას როგორც ენდოდერმიდან, ასევე ექტოდერმიდან და სხვა მსგავს ფაქტს.

8. სენესცენტური უჯრედების წარმოქმნა დიდი ალბათობით არის ფასი უჯრედების შეუქცევადი დიფერენციაციისათვის. ზრდის პროცესში წარმოქმნილი სენესცენტური

უჯრედების წარმოქმნა მცირეა და ფასიც მისაღებია- წარმოქმნება და იზრდება ქსოვილები და ორგანოები.

9. როცა ორგანიზმი დაასრულებს ზრდას, რეგენერაციის პროცესები არ ქმნის ახალ სასარგებლო ქსოვილებს- მხოლოდ ხოცავს მოძველებულ(არასენესცენტურ) უჯრედებს და ანაცვლებს მათ ახალი უჯრედებით. სამაგიეროდ მუდმივად იზრდება დაპროგრამირებული სენესცენტური უჯრედების რაოდენობა როგორც რეგენერაციის თანმხლები მოვლენა.

სენესცენტური უჯრედებით გამოწვეული ინტოქსიკაციის ზრდის გამო ორგანიზმის დაბერების თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია მაღალტოქსიკური სენესცენტური უჯრედების უსაფრთხო ელიმინაციის მეთოდების ძიება. თავიდანვე კვლევა დაიწყო სხვა და სხვა არსებული პრეპარატების ეფექტური კომბინაციის მოძიებაში. ერთ-ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ თავვებში სენესცენტური უჯრედების უსაფრთხო ელიმინაცია მოხდა დასატიინიზისა და კვერცეტინის კომბინაციით, ჯვარედინი ეფექტით (Roos et al., 2016). ექსპერიმენტის მიზანი იყო იგივე წყვილი პრეპარატის გამოცდა ადამიანზე.

## მასალა და მეთოდები

### მონაწილეები

ექსპერიმენტი მოიცავდა 36 - 60 წლის 64 მამაკაც მოხალისეზე. საშუალო ასაკი იყო 53,1 წელი. მათი უმრავლესობა ეწეოდა უმოძრაო ცხოვრების წესს, ზოგი მწველი იყო, ზოგი ზომიერად ღებულობდა ალკოჰოლს. მონაწილეებს არ ჰქონდათ რაიმე კონკრეტული დაავადება, რომელსაც შეიძლებელია გავლენა მოეხდინმა ექსპერიმენტზე. 64 მონაწილე თანაბრად დაიყო 4 განსხვავებულ ჯგუფად. როგორცაა D+Q, D+P, Q+P და P+P. D+Q ჯგუფის წევრები პერორალურად ერთდროულად ღებულობდნენ 50 მგ დასატიინიზს და 500 მგ კვერცეტინს. D+P ჯგუფის წევრები პერორალურად ერთდროულად ღებულობდნენ 50 მგ დასატიინიზს და 500 მგ პლაცებოს. Q+P ჯგუფის წევრები პერორალურად ერთდროულად ღებულობდნენ 50 მგ პლაცებოს და 500 მგ კვერცეტინს. P+P ჯგუფის წევრები პერორალურად ერთდროულად ღებულობდნენ 50 მგ პლაცებოს და 500 მგ ასევე პლაცებოს. კვერცეტინის მიღება ხდებოდა საუზმემდე 30 წუთით ადრ, დასატიინიზის საუზმის შემდეგ- 5 დღის განმავლობაში. ყველა მონაწილემ უზრუნველყო ინფორმირებული თანხმობა. კვლევა ჩატარდა ჰელსინკის დეკლარაციის შესაბამისად.

### რეაგენტები

დასატიინიზი არის ტიროზინკინაზას ინჰიბიტორი, რომელიც გამოიყენება კიბოს სამკურნალოდ (Montero et al., 2011) და ცნობილია, რომ აფერხებს EFN-დამოკიდებულ აპოპტოზის დათრგუნვას. დასატიინიზი (50 მგ) მიღებული იყო LC Laboratories- დან.

კვერცეტინი არის ბუნებრივი ფლავონოლი, PI3K-ს ინჰიბიტორი (Bruning, 2013; Olave et al., 2010). კვერცეტინი (500 მგ) იყო მიღებული Sigma-Aldrich Co.-სგან (St. Louis, MO, USA, Q4951).

### სტატისტიკური ანალიზი

ყველა მონაცემი წარმოდგენილი იყო საშუალოდ  $\pm$  სტანდარტული გადახრის სახით. მნიშვნელობები ჯგუფების შორის დამოკიდებული ცვლადებისთვის გაანალიზებული იყო იმის დასადგენად, იყო თუ არა განაწილებები ნორმალური- კოლმოგოროვ-სმირნოვის (K-S) ნორმალურობის ტესტის გამოყენებით.

შედარება ვარჯიშამდე და შემდგომ განხორციელდა Paired-Samples T ტესტის პროცედურის მეშვეობით ტესტებს შორის განსხვავებების შესამოწმებლად. იგი ასევე გამოიყენებოდა განსხვავებების შესადარებლად წინასატესტო ME და EE და პოსტ-ტესტებისთვის ME და EE. მნიშვნელობათა დონე დაყენდა  $\alpha = 0.05$  და  $0.01$ . კვლევის შედეგების შესაფასებლად გამოყენებული იქნა სტატისტიკური პროგრამა SAS.

### სამედიცინო სკრინინგი

სამედიცინო სკრინინგი შედგებოდა სისხლის სრული კლინიკური საერთო ანალიზისგან (CBC), C- რეაქტიული ცილის და კრეატინინის სისხლში შემცველობის ტესტისგან. ჩატარდა მონაწილეებზე დასატინიბის და ქვერცეტილის მიღებიდან ერთი დღით ადრე და მიღების დაწყებიდან 21 დღის შემდეგ. CBC მოიცავდა ყველა ძირითად პარამეტრს. მონაწილეთა ვენური სისხლი შეგროვდა ანტიკოაგულანტ EDTA იან პრობირებში. დიფერენციალური სრული სისხლის ანალიზი განისაზღვრა Beckman Coulter-ზე. C- რეაქტიული ცილის კონცენტრაცია და კრეატინინის სისხლის ტესტი განისაზღვრა Beckman-ის ავუო-ანალიზატორზე.

### კიბეზე ასვლის ტესტი (SAT)

სენოლიტიკური ეფექტის გასაზომად გამოყენებულ იქნა კიბეზე ასვლის ტესტი (SAT) (Teh and Aziz, 2000). პირველი ტესტი ჩატარდა დასატინიბის და ქვერცეტილის მიღების დაწყებამდე ერთი დღით ადრე და მეორე ტესტი ამ წყბილი პრეპარატების მიღების დაწყებიდან 21 დღის შემდეგ. SAT ჩატარდა შემთხვევით შერჩეულ კორპუსში. მონაწილეებს მოეთხოვათსწრაფი ტემპით 4 სართულის კიბეებით ასვლა.

მე 4- ე სართულზე ასვლისას მთლიანი ვერტიკალური მანძილი იყო 12,48 მეტრი. ეს ვერტიკალური მანძილი შედგებოდა საფეხურების რაოდენობას და შეჯამდა შემდეგნაირად:

საფეხურის სიმაღლე = 13 სმ

ნაბიჯების რაოდენობა კიბის მარშზე = 12 ნაბიჯი

კიბის მარშების რაოდენობა = 8.

მაშასადამე, 4 სართულის ვერტიკალური სიმაღლე = ((13 სმ x 12 საფეხური) x 8 მარში) = 1248 სმ = 12,48 მ.

მონაწილეები წინასწარ ნათლად გაეცნენ SAT-ის მოთხოვნებს. მათ სჭირდებოდათ სწრაფი, მაგრამ თანაბარი ტემპით ასვლა ტესტის განმავლობაში.



მათ გაიარეს გახურების სტანდარტიზებული პროტოკოლი, რომელიც შედგებოდა შესაბამისი კუნთების ხუთწუთიანი გაჭიმვისგან.

სავარჯიშო ჩაცმულობა სავალდებულო იყო: კერძოდ, შორტები, მაისურები და სპორტული ფეხსაცმელი. კიბეზე ასვლა იწყებოდა ხუთწუთიანი დასვენების ინტერვალით სტანდარტული შეხურებისა და SAT- ს შორის.

სისტოლური (SBP) და დიასტოლური არტერიული წნევა (DBP) იზომებოდა შეხურებამდე და როგორც კი მოხალისე გაივილიდა 4 სართულს და მე 5-ე სართულს მიღწევდა. შემდეგ იზომებოდა მათი SBP და DBP კიდევ 4 ჯერ 10 წუთიანი ინტერვალით.

მთლიანობაში მთელ პროცესს დაახლოებით 40-45 წუთი დასჭირდა.

### **კვლევა ცხოველებში**

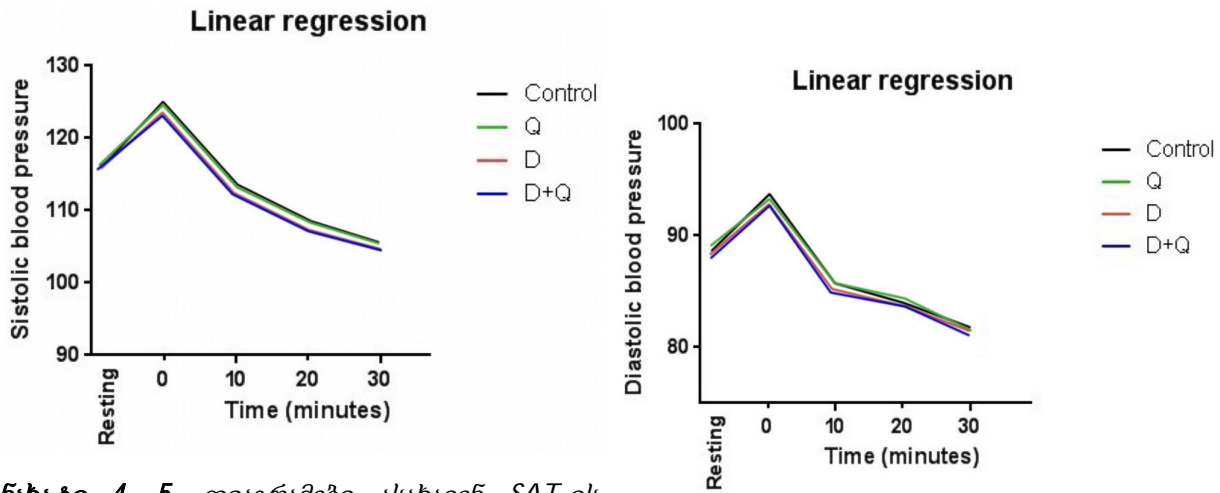
Mayo Clinic-ის მკვლევარებმა გამოსცადეს, გააუმჯობესებს თუ არა 24 თვის თაგვების ფიზიკურ კონდიციას, D+Q- თი მკურნალობა. ეფექტს ზომავდნენ გულის განდევნის ფრაქციით (გულის მოცულობის ფრაქცია, რომელიც ამოტუმბულია ყოველი გულის შეკუმშვის დროს) და სისხლძარღვთა პასუხებით აცეტილქოლინზე, ნიტროპრუსიდზე და U46619-ზე. D+Q- ს შესაბამისი დოზა ტაგვებს მიეცემოდათ 5 დღე. D+Q მიცემის ეფექტი იზომებოდა 48 საათის შემდეგ. იმისდა მიუხედავად, რომ თაგვები შედარებით მდგრადები არიან ასაკთან დაკავშირებული სისტოლური დისფუნქციის განვითარების მიმართ, 24 თვის თაგვების D+Q- თი მკურნალობამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია და ფრაქციული დამოკლება.

ეს მონაცემები ვარაუდობს, რომ სენესცენტური უჯრედები, სავარაუდოდ, ახდენენ მავნე ზეგავლენას გულ-სისხლძარღვთა ფუნქციონირებაზე ორგანიზმის დაბერებასთან ერთად და რომ სენესცენტური უჯრედების მწვავე კლირენსი შეიძლება იყოს ახალი თერაპიული მიდგომა გულ-სისხლძარღვთა ფუნქციის გასაუმჯობესებლად და ხანდაზმულებში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისგან ავადობისა და სიკვდილიანობის შესამცირებლად (Zhu et al., 2015).

### **შედეგები**

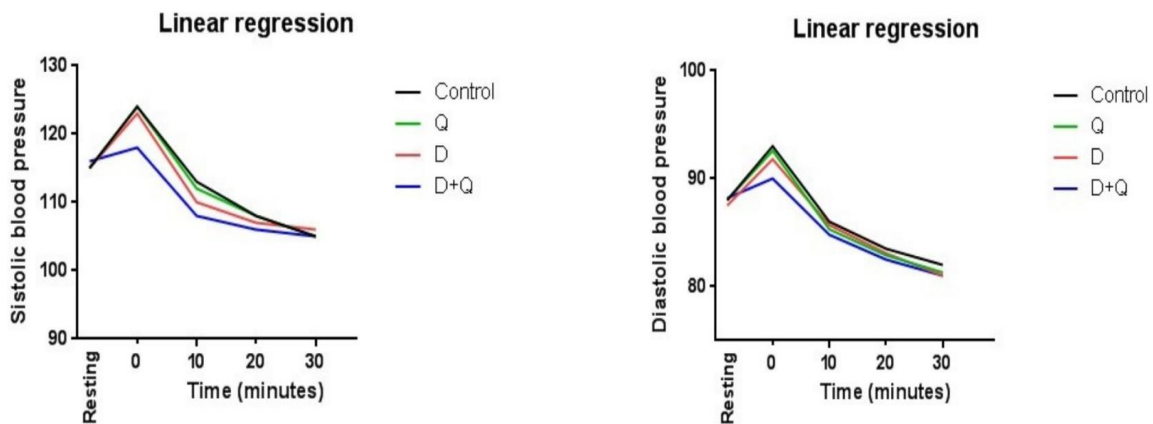
მოხალისე მამაკაცებზე ჩატარებულმა CBC, C-რეაქტიული ცილის და კრეატინინის სისხლის ტესტის შედეგებმა არ აჩვენა რაიმე მნიშვნელოვანი ცვლილება 50 მგ დასატანიბის და 500 მგ ქვერცეტილის მკურნალობის შედეგად. პრეპარატების მიღებამდე ერთი დღით ადრე

ჩატარებულმა SAT-ის ტესტმა აჩვენა, რომ ყველა მონაწილის SBP და DBP შედეგები პრაქტიკულად ერთსა და იმავე დონეზე იყო.



**ნახატი 4, 5.** დიაგრამები ასახავენ SAT-ის ტესტის SBP- ს და DBP- ს შედეგებს სანამ მოხალისეები დაიწყებდნენ დასატინიზის და ქვერცეტივის მიღებას.

მეორე SAT- ის ტესტმა, რომელიც ჩატარდა დასატინიზის და ქვერცეტივის მიღების დაწყებიდან 21 დღის შემდეგ, აჩვენა SBP- ს აშკარა ცვლილება D+Q ჯგუფში და უმნიშვნელო ცვლილება D+P-ის ჯგუფში. Q+P და P+P ჯგუფში ცვლილებები არ დაფიქსირდა. რაც შეეხება DBP-ს, ის პრაქტიკულად უცვლელი დარჩა.



**ნახატი 6, 7.** დიაგრამები ასახავენ SAT-ის ტესტის SBP- ს და DBP- ს შედეგებს დასატინიზის და ქვერცეტივის მიღების დაწყებიდან 21 დღის შემდეგ.

## დისკუსია

ორგანიზმში სენესცენტური უჯრედების ზომიერმა ელიმინაციამ შეიძლება გამოიწვიოს ქსოვილების, ორგანოების და მთლიანად ორგანიზმის ყოველდღიური ინტოქსიკაციის შემცირება. SAT- ის შედეგებმა აჩვენა, რომ ადამიანის სხეული ადვილად იტანს 50 მგ დასატანიბის და 500 მგ ქვერცეტილის ერთდროულ მიღებას 5 დღის განმავლობაში და შედეგად უმჯობესდება ფიზიკური კონდიცია, ასევე უმჯობესდება არტერიული წნევა და ტვირტვის შეწმდეგ. სამწუხაროდ ჯერ არ არის ჩატარებული საკმარისი კვლევა იმის შესახებ, თუ როგორ იცვლება სისტოლური წნევის დაბრუნება დასვენების მდგომარეობაში ვარჯიშის შემდეგ ასაკთან ერთად.

უნდა აღინიშნოს, რომ ატარებული კვლევა იძლევა პირველად მტკიცებულებას, რომ სენოლიტიკებმა შეიძლება შეამსუბუქონ ფიზიკური დისფუნქცია არა მარტო პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანებში, არამედ პაციენტებშიც. სასურველია D+Q- ის სენოლიტიკური ეფექტის შეფასება უფრო დიდ რანდომიზებულ კვლევებში, რომლებიც ორიენტირებული იქნებიან დაბერებასთან დაკავშირებული დაავადებების სენოლიტიკურ თერაპიაზე.

რაც შეეხება ჩატარებულ კვლევას, არ დაფიქსირებულა რაიმე გართულება D+Q თერაპიის გამო. ეს ალბათ იმის გამოა, რომ შეირჩა მინიმალური (მაგრამ საკმარისი) დოზები. თუმცა ის ფაქტი, რომ ექსპერიმენტში მოანაწილე მოხალისეები პრაქტიკულად ჯანმრთელები იყვნენ, უმდა იყო მიღებული მხედველობაში.

დამატებით უნდა იტყვას, რომ პრაქტიკულად ყველამ D+Q ჯგუფიდან აღნიშნა სახსრებში სიმსუბუქე D+Q-ის მიღებიდან მეორე დღესვე. ამ მხრივ საინტერესო იქნებოდა სახსრების შემოწმება შემდგომ კვლევებში.

კვლევა ორიენტირებული იყო არა იმ ეფექტებზე, რომლებიც გამოვლინდებოდა ორგანიზმში D+Q-ს არსებობის დროს, არამედ იმ ეფექტებზე, რომლებიც გამოვლინდებოდა მას შემდეგ, რაც D+Q სხეულს დატოვებდა. ამიტომაც მეორე SAT ტესტი ჩატარდა D+Q-ის ბოლო მიღებიდან 16 დღის შემდეგ.

ის ფაქტი, რომ სენოლიტიკური ეფექტი შენარჩუნებულია ამდენი ხნის განმავლობაში, აიხსნება დაბერების უჯრედების ნაწილობრივი ელიმინაციით და არა უშუალოდ პრეპარატების მიერ გააქტივირებულ უნარებზე.

D+P ჯგუფის უმნიშვნელო (D+Q კომბინაციასთან შედარებით) სენოლიტიკური გაუმჯობესება რთულად ასახსნელია. მეტად მოსალოდნელი იყო Q+P ჯგუფში, რაც არ მოხდა. შესაძლოა Q+P ჯგუფში მაინც იყო თუნდაც მცირე სენოლიტიკური ეფექტი, მაგრამ SAT ტესტმა ის ვერ გამოვლინა. კარგი იქნება, თუ შემდეგ კვლევებში გააკეთდება დამატებითი ტესტები, რომლებსაც შეუძლებათ Q+P ჯგუფებში სენოლიზური ეფექტის გამოვლენა.

## დასკვნა

D+Q ჯგუფის მონაწილეებმა, რომლებიც პერორალურად იღებდნენ დღეში ერთხელ საუზმემდე 30 წუთით ადრე 500 მგ კვერცეტინი და საუზმის შემდეგ 50 მგ დასატინიბს ხუთი დღის განმავლობაში, აჩვენეს ფიზიკური გამძლეობის გაუმჯობესება. ამ ორი პრეპარატის ერთობლივმა მიღებამ აჩვენა აშკარა სენოლიტიკური ეფექტი და მათი ამ დოზებით ერთდროული გამოყენება უვნებელია.

## წყაროები:

1. Abumuslimov et al., (1994). An electron microscopic study of centriole and centrosome morphogenesis in the early development of the mouse. *Tsitologia*.
2. Bruning, (2013). Inhibition of mTOR signaling by quercetin in cancer treatment and prevention. *Anticancer Agents Med Chem*.
3. Campisi and d'Adda di Fagagna, (2007). Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*.
4. Chichinadze, K. N., & Tkemaladze, D. V. (2008). Centrosomal hypothesis of cellular aging and differentiation. *Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii*, 21(3), 367-371. PMID: 19432168
5. Chichinadze, K., Tkemaladze, D., & Lazarashvili, A. (2012a). New class of RNA and centrosomal hypothesis of cell aging. *Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii*, 25(1), 23-28. PMID: 22708440
6. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012b). Discovery of centrosomal RNA and centrosomal hypothesis of cellular ageing and differentiation. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 31(3), 172-183. doi: 10.1080/15257770.2011.648362. PMID: 22356233
7. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012c). A new class of RNAs and the centrosomal hypothesis of cell aging. *Advances in Gerontology*, 2(4), 287-291
8. Chichinadze, K., Lazarashvili, A., & Tkemaladze, J. (2013). RNA in centrosomes: structure and possible functions. *Protoplasma*, 250(1), 397-405. doi: 10.1007/s00709-012-0422-6. Epub 2012 Jun 10. PMID: 22684578
9. Coppé et al., 2008. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060301
10. Coppé et al. 2010. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
11. Hartung and Stahl, 1977. Preleptotene chromosome condensation in mouse oogenesis. *Cytogenet Cell Genet*. DOI: 10.1159/000130777
12. Hayflick L, 1997. Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochemistry (Mosc)*.
13. Ishiuchi and Torres-Padilla, 2013. Towards an understanding of the regulatory mechanisms of totipotency. *Curr Opin Genet Dev*. DOI: 10.1016/j.gde.2013.06.006.



14. Jaba, T. (2022). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration yields senolytic effect in humans. *Issues and Developments in Medicine and Medical Research* Vol. 2, 22-31. doi: <https://doi.org/10.9734/bpi/idmmr/v2/15155D>
15. Justice et al., 2019. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.052.
16. Lezhava, T., Monaselidze, J., Jokhadze, T., Kakauridze, N., Khodeli, N., Rogava, M., Tkemaladze J., ... & Gaiozishvili, M. (2011). Gerontology research in Georgia. *Biogerontology*, 12, 87-91. doi: 10.1007/s10522-010-9283-6. Epub 2010 May 18. PMID: 20480236; PMCID: PMC3063552
17. Matsaberidze, M., Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Chichinadze, K., & Tkemaladze, J. (2017). To topology of anti-terrorist and anti-criminal technology for educational
18. Montero et al., 2011. Inhibition of SRC family kinases and receptor tyrosine kinases by dasatinib: possible combinations in solid tumors. *Clin Cancer Res*. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2616.
19. Olave et al., Upstream stimulatory factor-2 mediates quercetin-induced suppression of PAI-1 gene expression in human endothelial cells. *J Cell Biochem*. DOI: 10.1002/jcb.22760.
20. Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Matsaberidze, M., Chkhartishvili, L., Chichinadze, K., Tkemaladze, J., .. & Azmaiparashvili, Z. (2019). System components of health and innovation for the organization of nano-biomedic ecosystem technological platform. *Current Politics and Economics of Russia, Eastern and Central Europe*, 34(2/3), 299-305.
21. Roos et al., 2016. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell*. DOI: 10.1111/accel.12458.
22. Roy and Kundu, 2014. Gene regulatory networks and epigenetic modifications in cell differentiation. *IUBMB Life*. doi: 10.1002/iub.1249
23. Teh and Aziz, 2000. A stair-climb test of cardiorespiratory fitness for Singapore. *Singapore Med J*. PMID: 11296784
24. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2005). Potential role of centrioles in determining the morphogenetic status of animal somatic cells. *Cell biology international*, 29(5), 370-374. doi: 10.1016/j.cellbi.2005.03.003. PMID: 15886028.
25. Tkemaladze, J. V., & Chichinadze, K. N. (2005). Centriolar mechanisms of differentiation and replicative aging of higher animal cells. *Biochemistry (Moscow)*, 70, 1288-1303. doi: 10.1007/s10541-005-0261-6. PMID: 16336191
26. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2010). Centriole, differentiation, and senescence. *Rejuvenation research*, 13(2-3), 339-342. doi: 10.1089/rej.2009.0904. PMID: 20426623
27. Tkemaladze, J., Tavartkiladze, A., & Chichinadze, K. (2012). Programming and Implementation of Age-Related Changes. In *Senescence*. IntechOpen. DOI: 10.5772/33420
28. Tkemaladze, J., & Apkhazava, D. (2019). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration improves physical capacity in human. *J Biomedical Sci*, 8(3), 3.
29. Tkemaladze, J. (2022). Long-Term Differences between Regenerations of Head and Tail Fragments in *Schmidtea Mediterranea* Ciw4. Available at SSRN 4257823.

30. Tkemaladze, J. (2023). Reduction, proliferation, and differentiation defects of stem cells over time: a consequence of selective accumulation of old centrioles in the stem cells?. *Molecular Biology Reports*, 50(3), 2751-2761. doi: 10.1007/s11033-022-08203-5. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36583780
31. Tkemaladze, J. (2023). The centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1). doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.15>
32. Tkemaladze, J. (2023). Structure and possible functions of centriolar RNA with reference to the centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1), 156–170. <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.17>
33. Zhu et al., 2015. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. DOI: 10.1111/accel.12344.
34. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., & Азмайпарашвили, З. А. (2017). К топологии антитеррористических и антикриминальных технологии для образовательных программ. In *Управление развитием крупномасштабных систем MLSД'2017* (pp. 284-287).
35. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чхартишвили, Л. С., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., ... & Азмайпарашвили, З. А. (2017). Системные составляющие здравоохранения и инноваций для организации европейской нано-биомедицинской экосистемной технологической платформы. In *Управление развитием крупномасштабных систем MLSД'2017* (pp. 365-368).
36. Ткемаладзе Д., Цомаиа Г., Жоржолиани И. (2001). Создание искусственных самоадаптирующихся систем на основе Теории Прогноза. *Искусственный интеллект. УДК 004.89. Искусственный интеллект. УДК 004.89.* <https://www.ipai.net.ua/uk/arch-2001-3#>
37. Ткемаладзе, Д. В., & Чичинадзе, К. Н. (2005). Центриолярные механизмы дифференцировки и репликативного старения клеток высших животных. *Биохимия*, 70(11), 1566-1584.
38. Чичинадзе, К., Ткемаладзе, Д., & Лазарашвили, А. (2012). Новый класс рнк и центросомная гипотеза старения клеток. *Успехи геронтологии*, 25(1), 23-28.
39. Чичинадзе, К. Н., & Ткемаладзе, Д. В. (2008). Центросомная гипотеза клеточного старения и дифференциации. *Успехи геронтологии*, 21(3), 367-371

# Cross-senolytic effects of dasatinib and quercetin in humans

Jaba Tkemaladze

Head of Human Rejuvenation Technology Development, Longevity Clinic Georgia Inc

orcid: 0000-0001-8651-7243

---

## Abstract

**Introduction:** Senescent cells are toxic cells. Their number increases every day and after some time it leads to the appearance of signs of aging. Senescent cells cause age-related pathologies.

**Objective:** Simultaneous administration of dasatinib and quercetin in *Ercc1-/-Δ* mice resulted in the partial killing of senolytic cells and improved and prolonged health, age-related symptoms and pathologies. We decided to test the senolytic effect of the combination of dasatinib and quercetin in humans.

**Study Design:** A clinical study was conducted on 64 male volunteers aged 36 years and older. Our volunteers were divided into 4 groups, each with 16 people. The D+Q group received 50 mg dasatinib and 500 mg quercetin together once daily for 5 days. Other groups: D+P - dasatinib + placebo group; Q+P – quercetin + placebo group; P+P – placebo (dasatinib) + placebo (quercetin) group.

**Methods:** The study was completed by screening a blood count and a stair ascending test to register and evaluate the changes.

**Results:** Co-administration of 50 mg dasatinib with 500 mg quercetin showed a clear senolytic effect. This was confirmed by the improved results of the stair ascending test. A general blood test showed that the combination of these two drugs in such a dosage is most likely to be harmless.

**Conclusion:** These results demonstrate the possibility of selective elimination of senescent cells in humans and the effectiveness of senolytic agents in improving health and physical performance.

**Keywords:** dasatinib, quercetin, replicative ageing, senescence, senolytic