



პრეპარატების შედარებითი ანალიზი, რომლებიც აუმჯობესებენ სიცოცხლის ხარისხს და სიცოცხლის ხანგრძლივობას.

მარიამ ყიფშიძე, ჯაბა ტყემალაძე

აბსტრაქტი

დაბერებული უჯრედების სამკურნალოდ შემუშავებულია წამლების რამდენიმე კლასი. სენომორფები გამოიყენება დაბერებასთან ასოცირებულ სეკრეტორული ფენოტიპის სამკურნალოდ. სენოლიტიკები გამოიყენება სენოლიტური უჯრედებისაგან ორგანიზმის გასუფთავებისთვის. სენომორფიზმი და სენოლიზისი არის დამახასიათებელი ღეროვანი უჯრედების ასაკობრივი ცვლილებებისთვის. აგრეთვე ნერვული და კუნთოვანი უჯრედებისათვის. გასაგებია, რომ ასეთი მნიშვნელოვანი უჯრედების ტიპის სამკურნალო საშუალებები თანამედროვე მედიცინის განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს. ამ სტატიაში მიმოიხილება სენომორფულ და სენოლიტიკურ მკურნალობაში სტრატეგიები და მიღწევები.

საკვანძო სიტყვები: დაბერება; სენოლიზისი; წამალი; სენოლიტიკი; სენომორფი

შესავალი

რეგენერაცია დიდი ხანია მეცნიერებაში ფესვგადგმული ტერმინია, მაგრამ სენომორფია და სენოლიზისი საკმაოდ ახალი და განსხვავებული ცნებებია, რომლებიც დაკავშირებულია დაბერების პროცესთან და უჯრედებში მიმდინარე ცვლილებებთან. ტერმინი „სენომორფიზმი“ შემოგვთავაზეს 2012 წელს იმ ფენოტიპური ცვლილებების აღსაწერად, რომლებიც შეინიშნება უჯრედებში, რომლებმაც გაიარეს დაბერების პროცესი (Trindade et al., 2012). სენომორფულ უჯრედებს აქვთ შეცვლილი მორფოლოგია, ფუნქცია და მეტაბოლური პროფილი, რაც დაკავშირებულია გაზრდილ ანთებასთან, მოლეკულური აღდგენის უნარის დაქვეითებასთან და დაბერების სხვა მახასიათებლებთან.

უჯრედების რეპლიკაციური დაბერება განსხვავდება ორგანიზმის დაბერებისაგან და არის პროცესი, რომლის დროსაც უჯრედები კარგავენ გაყოფისა და ფუნქციების შესრულების უნარს (Tkemaladze, 2023 a,b,s,d,e). როდესაც უჯრედი აღწევს გარკვეულ რეპლიკაციურ ასაკს ან

დაექვემდებარება სტრესულ პირობებს, ის შეიძლება შევიდეს სენოლიტიურ მდგომარეობაში. სენოლიტიური უჯრედები აგრძელებენ არსებობას ქსოვილებში, მაგრამ ისინი აღარ ასრულებენ თავიანთ ფუნქციებს და შეუძლიათ ზიანი მიაყენონ მიმდებარე უჯრედებს, რაც იწვევს ანთეზასა და ქსოვილის დაზიანებას.

სენომორფია და სენოლიზისი მჭიდრო კავშირშია ერთმანეთთან. დაბერების პროცესი იწვევს სენომორფული უჯრედებისა და ქსოვილების გაჩენას, ხოლო სენომორფიზმს, თავის მხრივ, შეუძლია გააძლიეროს სენოლიზისი. სენოლიზისის და სენომორფიის მექანიზმების შესწავლა მნიშვნელოვანია რეპლიკაციური დაბერების პროცესის გასაგებად და ასაკთან დაკავშირებული დაავადებების პროფილაქტიკისა და მკურნალობის სტრატეგიების შემუშავებისთვის.

აქვე უნდა ითქვას, რომ მრავალუჯრედიანი ცხოველის ან ადამიანის ორგანიზმის დაბერება არ უნდა აგვერიოს უჯრედების რეპლიკაციურ დაბერებაში. მკვებავ გარემოში მოთავსებული ცხოველთა სომატური უჯრედები გადიან დაყოფის მკაცრად განსაზღვრულ რაოდენობას - რაც შემოიფარგლება ჰეიფლიკის ლიმიტით (Hayflick, 1997). რეპლიკაციური სიბერე არის ციტოგენეტიკური სტატუსის დაპროგრამებული ეტაპობრივი ცვლილება ჰეიფლიკის ზღვრამდე ასიმეტრიული გაყოფების შედეგად. უკანასკნელი ციტოგენეტიკური სტატუსის მქონე უჯრედებს არ შეუძლია გამრავლება. გარდა უჯრედის გაყოფის დაპროგრამებული შეუძლებლობისა, მსგავსი შეიძლება მოხდეს დაუპროგრამებლად - გარკვეული შიდა/გარე მიზეზების გამო, უჯრედები ტოვებენ რეპლიკაციის ციკლს და ხდებიან სენოლიტიურები. კანის ქსოვილისა და სისხლმზადი სისტემის პროლიფერაციის დაქვეითება ძირითადად ასოცირდება რეპლიკაციული დაბერების დაპროგრამებულ მექანიზმთან, ხოლო მეორე მექანიზმი (სენომორფიზმი და სენოლიზისი) არის დამახასიათებელი ღეროვანი უჯრედებისათვის, აგრეთვე ნერვული და კუნთოვანი უჯრედებისათვის. გასაგებია, რომ ასეთი მნიშვნელოვანი უჯრედების ტიპის - ღეროვანი, ნეირონი, მიოციტი - სენომორფული და სენოლიტიური ცვლილებების სამკურნალო საშუალებები თანამედროვე მედიცინის განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებენ.

1 სენომორფები

სენომორფიკების პრეპარატების ჯგუფი არის პერსპექტიული მიდგომა უჯრედის დაბერების შედეგების შეზღუდვის სფეროში, რომელიც ეფუძნება ინოვაციური ტექნოლოგიების გამოყენებასა და სამეცნიერო კვლევებს, რომელთა მიზანია ახალგაზრდობის გახანგრძლივება და ცხოვრების ხარისხის გასაუმჯობესება ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში. გენეტიკური კვლევები განსაზღვრავს დაბერების მარკერებს და ასევე სიცოცხლის ხანგრძლივობასა და ჯანმრთელობაზე გავლენის მქონე ძირითად ფაქტორებს. ორგანიზმის დაბერების სიჩქარის შესამცირებლად ტელომერების გაზრდის იდეამ თავიდანვე განიცადა ფაქტობრივი კრაზი - მამაკაცების ტელომერები მეტად გრძელია ქალების ტელომერებზე, მაგრამ ქალები უფრო

დიდხანს ცოცხლობენ. შემდეგ კვლევებმა ამ მიმართულების უშედეგობა განიცადა, რამაც მეცნიერების ყურადღება მიაპყრო რეპლიკაციური და ორგანიზმის დაბერების რეალური მიზეზების ძებნისაკენ. უფრო და უფრო მეტი ყურადღება ექცევა რეგენერაციას. იმის გათვალისწინებით, რომ დაბერების მთავარი მიზეზის ძიება ჯერ კიდევ არასაკმარისია (Hayflick, 2021), სენომორფების შესწავლა წარმოადგენს პერსპექტიულ მიდგომას დაბერების ეფექტების შეზღუდვის, თანამედროვე ტექნოლოგიების, სამეცნიერო კვლევებისა და ცხოვრების სტილის ოპტიმიზაციის სფეროში.

1.1 ტელომერების დაგრძელება

უჯრედების სენომორფიზაციის ყველაზე გავრცელებული მიზეზი გაყოფის დროს მათი ტელომერების დამოკლებაა. ტელომერების სიგრძის დაჩქარებული შემცირება ამცირებს თავგებისა და ადამიანების სიცოცხლეს (Hoeijmakers, 2009). ტელომერების სიგრძის შემცირების ტემპი შეიძლება შენელებს ჯანსაღი დიეტისა და ფიზიკური აქტივობის მეშვეობით (Boccardi et al., 2016). კვლევები, რომლებიც სწავლობენ ტელომერების სიგრძესა და სიცოცხლის ხანგრძლივობას შორის ურთიერთობას, იძლევა ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგებს (Chilton et al., 2017). ტელომერის სიგრძის გაზრდამ შესაძლებელი გახადა თავგების სიცოცხლის მაქსიმალური ხანგრძლივობის გაზრდა 1000-დან 1300 დღემდე (Bernardes et al., 2012), მაგრამ არ იმოქმედა მათი დაბერების სიჩქარეზე (Hughes et al., 2016). ტელომერაზას ინდუქტორ TA-65-ის კვლევამ თავგებში აჩვენა ნულოვანი შედეგი სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდაში (de Jesus et al., 2011). ასევე აღმოჩნდა, რომ TERT გენის მუდმივმა აქტივაციამ თავგის ყველა უჯრედში შეიძლება გაზარდოს კიბოს განვითარების რისკი (Artandi et al., 2002)).

ამან გამოიწვია ტელომერების სიგრძესა და სიცოცხლის ხანგრძლივობას შორის სავარაუდო კავშირის ლოგიკური მარცხი. მამაკაცებს მნიშვნელოვნად გრძელი ტელომერები ჰქონდათ, ვიდრე ქალებს, მაგრამ მამაკაცები უფრო ხანმოკლედ ცხოვრობენ ვიდრე ქალები (Harris et al., 2012). არ არსებობს რაიმე მტკიცებულება ტელომერის სიგრძესა და ფიზიკურ ჯანმრთელობას შორის კავშირის შესახებ. ამ კვლევამ აჩვენა, რომ ტელომერის სიგრძე ბიოლოგიური ასაკის მარკერადაც კი არაა საკმარისი. ამ კვლევის ძლიერი მხარე მოიცავდა ნიმუშის დიდ ზომასა, შერჩევის ფართო ასაკს, ეთნიკურობასა და გეოგრაფიულ ჰომოგენურობას. ფიზიკური აქტივობა აშკარად არის დაკავშირებული სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან, მაგრამ ფიზიკურ აქტივობასა და ტელომერების სიგრძეს შორის კავშირი არ არის მხარდაჭერილი კვლევების 50%-ში, რაც ასევე ეჭვქვეშ აყენებს ტელომერების სიგრძის კავშირს ადამიანებში სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან.

საინტერესოა, რომ *Tetraurelia paramecium* უჯრედებს აქვთ შეზღუდული კლონური სიცოცხლის ხანგრძლივობა და კვდებიან დაახლოებით 200 გაყოფის შემდეგ. თუმცა, მათი ტელომერები არ მცირდება. დაახლოებით 200 გაყოფის შემდეგ მათი დნმ ბევრ შეცდომას

აგროვებს და უჯრედი კვდება. ეს მაგალითი გვამღვებს ცნებას ტელომერების შემცირების პროცესის ბიოლოგიური მნიშვნელობის შესახებ: ტელომერების სიგრძის შემცირება გაყოფის დროს არის ერთ-ერთი დამცავი რეაქცია, რომელიც მიზნად ისახავს დაიცვას შთამომავალი უჯრედები გახდეს შეცდომებიანი დნმ-ის მემკვიდრე. რაც მეტი დაყოფაა, მით მეტია ამის ალბათობა. ტელომერების მარგინალური დამოკლება კი იწვევს უჯრედის ფენოპტოზს ან იმუნურ რეაქციას. ამავე დროს როგორც ჩანს, გენომის დაცვის ასეთი მექანიზმი რიგ თაობებზე დამახასიათებელია არა მხოლოდ მრავალუჯრედიანი, არამედ ერთუჯრედიანი ორგანიზმებისთვისაც (Gilley et al., 1994). არსებული ექსპერიმენტული მონაცემები ცხადყოფს, რომ ტელომერებზე მანიპულაციით შეუძლებელია ადამიანის ან ცხოველის ორგანიზმების გაახალგაზრდავება.

1.2 რაპამიცინი

რაპამიცინი არის იმუნოდეპრესანტი, რომელიც გამოიყენება ტრანსპლანტაციის დროს ორგანოს უარყოფის თავიდან ასაცილებლად. რაპამიცინის მოქმედების მექანიზმი ძუძუმწოვრებში არის mTORC1 და mTORC2-ის დათრგუნვა, რომლებიც წარმოადგენენ აუტოფაგიის გააქტიურების გზას.

რაპამიცინმა გაზარდა ველური ტიპის თაგვების სიცოცხლის ხანგრძლივობა, რომლებიც ცხოვრობენ არაუმეტეს 1000 დღისა. მაგრამ მან გაახანგრძლივა სიცოცხლე GHR-KO თაგვებისთვის, რომლებიც ცხოვრობენ 1200-1300 დღეს. მაგრამ კვებიან თუ არა ველური ტიპის თაგვები დაბერების გამო? GHR-KO თაგვებს აქვთ შემცირებული mTORC1 აქტივობა და გაზრდილია mTORC2 აქტივობა. ამიტომ, GHR-KO თაგვებს, mTORC1-ის დაბალი დონის გამო, აქვთ აუტოფაგიის უფრო მაღალი დონე. GHR-KO თაგვები ჯუჯები არიან (Coschigano et al., 2000), აქვთ ინსულინის უკიდურესი მგრძობელობა (Dominici et al., 2000) და მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა გაიზარდა 40%-მდე.

თაგვის კუნთებში აუტოფაგიის დონე იზრდება ასაკთან ერთად, რომელიც იზომება autophagy flux measurements გამოყენებით (Carter et al., 2018). ერთი მხრივ, თუ აუტოფაგია დათრგუნულია კუნთოვანი უჯრედების პროგენიტორულ უჯრედებში, ისინი აღარ წარმოქმნიან მიოციტებს და ჩამოყალიბდება სარკოპენია (Park et al., 2019). მეორე მხრივ, გადაჭარბებული აუტოფაგია კუნთებში, რომელიც შეიძლება იყოს სარკოპენიის განვითარების კიდევ ერთი პოტენციური მექანიზმი (Huang et al., 2020). დაბერებამ შესაძლოა გაააქტიუროს 5'ადენოზინმონოფოსფატი პროტეინ კინაზა (AMPK) და რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS) სიგნალიზაცია, რაც იწვევს კუნთებში გადაჭარბებულ აუტოფაგიას. ეს კი შეიძლება იყოს სარკოპენიის განვითარების კიდევ ერთი პოტენციური მექანიზმი.

ხანგრძლივ GHR-KO თავგებს ასევე აქვთ აუტოფაგიის უფრო მაღალი დონე. თუმცა, მათ შეამცირეს mTORC1 აქტივობა, მაგრამ გაზარდეს mTORC2 აქტივობა. მაგრამ GHR-KO თავგების მკურნალობა რაპამიციინით, დაწყებული 600-700 დღის ასაკიდან, ამცირებს მათ სიცოცხლის ხანგრძლივობას და ამცირებს mTORC2 აქტივობას. და ეს არის განსხვავებით C57BL/6 ხაზის თავგებისგან (C57BL/6 ხაზის თავგები ცოცხლობენ მაქსიმუმ 1000 დღე), რომლებზეც რაპამიციინით მკურნალობამ, პირიქით, სიცოცხლე გაუხანგრძლივა. GHR-KO თავგებს აქვთ გაზრდილი ინსულინის მგრძნობელობა, რაც ნაწილობრივ მაინც არის პასუხისმგებელი მათ ხანგრძლივ სიცოცხლეზე. თუმცა, ხანგრძლივ GHR-KO თავგებს ჰქონდათ დაქვეითებული ინსულინის მგრძნობელობა რაპამიციინით მკურნალობისას mTORC2-ის შემცირების გამო და ანთებითი მარკერის ინტერლეიკინ-6-ის გაზრდილი დონე (Fang et al., 2018).

გარდა იმისა, რომ რაპამიციინით მკურნალობა აშკარად არათუ აუმჯობესებს ცხოვრების ხარისხს, არამედ შესაძლოა გამოიწვიოს დემენცია ხანდაზმულ ასაკში. რაპამიციინი იწვევს ალცჰეიმერის დაავადებას თავგის მოდელში (β)-ამილოიდური ცილის დილაკების ზრდით.

რაპამიციინის, როგორც სენომორფული პრეპარატის გამოყენებამდე ადამიანების ხარისხისა და სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდის მიზნით, აუცილებელია ასაკის, სქესის დადგენა და სრული ნიმუშის შეგროვება. მისმა გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს მოულოდნელი, უსიამოვნო მოვლენები.

1.3 მეტფორმინი

კიდევ ერთი აუტოფაგიის აქტივატორი, მეტფორმინი, რომელიც გამოიყენება შაქრიანი დიაბეტის (Campbell et al., 2017) და პრედიაბეტის სამკურნალოდ, არ არის ეფექტური 60 წელზე უფროსი ასაკის ადამიანებში და აქვს მცირე ეფექტურობა 44 წლის შემდეგ. დაბერების გამო (Aroda et al., 2017). სარკოპენიის პროფილაქტიკისთვის გამოიყენება ფიზიკური ვარჯიში. თუმცა, მეტფორმინი ხანდაზმულებში ამცირებს კუნთების ვარჯიშის ეფექტურობას (Walton et al., 2019).

1.4 ვეგეტარიანელობა

ცილის მოხმარება ამცირებს აუტოფაგიის დონეს. სავარაუდოდ, ამიტომ, საბერძნეთის კუნძულებისა და ქალაქების ხანდაზმულ მაცხოვრებლებში, ცილების დაბალი მიღება, ნახშირწყლების მიღებისგან დამოუკიდებლად, ასოცირდებოდა წარმატებული დაბერების ინდექსის შემცირებასთან (SAI). SAI შემუშავდა და დადასტურდა 10 ფაქტორის გამოყენებით, რომლებიც დაკავშირებულია დაბერებასთან, რაც ასახავს ცხოვრების წესს, ჯანმრთელობას, დაავადების რისკს, დეპრესიის დონესა და მეგობრებთან და ოჯახთან ერთად სოციალურ აქტივობებში მონაწილეობას (Foscolou et al., 2019).

1.5 უროლიტინი A

უროლიტინები A, B და O არის მეტაბოლიტები, რომლებიც წარმოიქმნება ნაწლავში ელაგიტანინების, პოლიფენოლური ნაერთების ტრანსფორმაციის შედეგად, რომლებიც გვხვდება სხვადასხვა ხილსა (განსაკუთრებით ბროწეულში) და ნიგოზში. ამ მეტაბოლიტებმა მიიპყრეს ყურადღება მათი ჯანმრთელობისათვის პოტენციური სარგებლობის გამო, მათ შორის ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტური თვისებებით (D'Amico et al., 2021). არსებობს კვლევების შეზღუდული რაოდენობა, რომლებიც იკვლევენ ასაკთან დაკავშირებულ ცვლილებებს უროლიტინების A, B და O თანაფარდობაში.

ელაგიტანინის მეტაბოლიზმი და უროლიტინის გამომუშავება შეიძლება განსხვავდებოდეს ინდივიდებში, ეს დამოკიდებულია ფაქტორებზე, როგორცაა ნაწლავის მიკრობიოტის შემადგენლობა და საერთო ჯანმრთელობა. დადგინდა, რომ უროლიტინი A არის ფაქტორი, რომელიც იწვევს პათოლოგიური მიტოქონდრიების ლიზისს (Sun et al., 2015). ასევე დადგინდა, რომ უროლიტინი A სინთეზირდება ნაწლავური ჩხირის მიერ. ბოლო კვლევებმა აჩვენეს, რომ ასაკის მომატებასთან ერთად ნაწლავური ჩხირი უფრო და უფრო ნაკლებ უროლიტინ A - ს აწარმოებს (Cortés-Martín et al., 2018).

1.6 რესვერატროლისა და ასტაქსანტის ჯვარედინი ეფექტი

არსებობს გარკვეული მტკიცებულებები, რომლებიც მხარს უჭერენ რესვერატროლისა და ასტაქსანტინის ინდივიდუალურ სარგებელს. რესვერატროლმა და ასტაქსანტინმა ყურადღება მიიპყრო დაბერების საწინააღმდეგო თვისებების გამო, რადგან აღმოჩნდა, რომ ისინი ააქტიურებენ ხანგრძლივობასთან დაკავშირებულ გარკვეულ გენებს, როგორცაა სირტუინები (Lucas et al., 2018). მან ასევე აჩვენა პოტენციური სარგებელი ცხოველებზე კვლევებში, როგორცაა სიცოცხლის გახანგრძლივება და ჯანმრთელობის გაუმჯობესება. რესვერატროლისა და ასტაქსანტინის კომბინაციამ გარკვეული ყურადღება მიიპყრო სამეცნიერო კვლევებში მათი პოტენციური სინერგიული ეფექტის გამო. საკითხი ბოლო პერიოდში აქტუალურია და მის ირგვლივ კვლევები კვლავ მიმდინარეობს.

2 სენოლიტიკები

უჯრედების დაბერებას თან ახლავს რეპლიკაციის ციკლიდან გასვლა, მათი გაყოფის შეწყვეტა - ხდება სენესცენცია. ასაკთან ერთად, დაბერებული უჯრედების რაოდენობა იზრდება. კვლევები აჩვენებს, რომ ვარჯიში და ზედმეტი კალორიების მიღების თავიდან აცილება ხელს უშლის სენესცენტური უჯრედების ნაადრევ დაგროვებას (Schafer et al., 2016). ამავდროულად, რაც უფრო დიდხანს ცოცხლობენ ცხოველები, მით უფრო მეტადაა მათი უჯრედების მიდრეკილება სენესცენციისაკენ (Attaallah et al., 2020). ამჟამად ცნობილია ორგანიზმში სენესცენტური უჯრედების როგორც მავნე, ისე პარადოქსულად სასარგებლო როლი. მაგალითად, სენესცენტურ უჯრედებს შეუძლიათ არა მხოლოდ ფიბროზის პროვოცირება, არამედ ქსოვილის ფიბროზის ინჰიბირებაც (Krizhanovsky et al., 2008).

2.1.1 დასატანიბისა და ქვერცეტიინის ჯვარედინი სენოლიტური ეფექტი

სენესცენტური უჯრედების ნაწილობრივმა მოცილებამ თავვებში გაზარდა მათი მაქსიმალური სიცოცხლის ხანგრძლივობა დაახლოებით 1000-დან 1200 დღემდე (Baker et al., 2016), მაგრამ არ იმოქმედა მათი დაბერების სიჩქარეზე. მსგავსი ექსპერიმენტები ჩატარდა ადამიანებში დასატანიბისა და ქვერცეტიინის ჯვარედინი ეფექტით. მეთოდის სიახლის გამო სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზომვა შეუძლებელი იყო, მაგრამ ცხოვრების ხარისხი გაუმჯობესდა 36-84 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში ხილული უარყოფითი გვერდითი ეფექტების გაერეშე (Jaba, 2022).

დასკვნები

დაბერებული უჯრედების ელიმინაცია წარმოიშვა, როგორც სარწმუნო თერაპიული სტრატეგია მრავალი დაავადებისა და ასაკთან დაკავშირებული დისფუნქციის პრევენციის, შეფერხების ან შემსუბუქების მიზნით. პრეკლინიკურ მოდელებში სენოლიტიკების პერსპექტიული შედეგები გვთავაზობს თერაპიულ და პრევენციულ შესაძლებლობებს მულტიმორბიდობის შეფერხებისა და ჯანმრთელობის გაზრდის მიზნით. მიუხედავად იმისა, რომ რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები განსაზღვრავს სენოლიზური სტრატეგიების უსაფრთხოებასა და პოტენციურ სარგებელს, მეცნიერული და მარეგულირებელი გამოწვევები უნდა გადაიჭრას უახლოეს პერსპექტივაში, თუ კლინიკაში გამოყენებული იქნება სენოლიზური საშუალებები.

წყაროები:

1. Attaallah, A., Lenzi, M., Marchionni, S., Bincoletto, G., Cocchi, V., Croco, E., ... & Lorenzini, A. (2020). A pro longevity role for cellular senescence. *GeroScience*, 42, 867-879.
2. Aroda, V. R., Knowler, W. C., Crandall, J. P., Perreault, L., Edelstein, S. L., Jeffries, S. L., ... & Diabetes Prevention Program Research Group. (2017). Metformin for diabetes prevention: insights gained from the diabetes prevention program/diabetes prevention program outcomes study. *Diabetologia*, 60(9), 1601-1611.
3. Artandi, S. E., Alson, S., Tietze, M. K., Sharpless, N. E., Ye, S., Greenberg, R. A., ... & DePinho, R. A. (2002). Constitutive telomerase expression promotes mammary carcinomas in aging mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(12), 8191-8196.
4. Baker, D. J., Childs, B. G., Durik, M., Wijers, M. E., Sieben, C. J., Zhong, J., ... & Van Deursen, J. M. (2016). Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*, 530(7589), 184-189.
5. Bernardes de Jesus, B., Vera, E., Schneeberger, K., Tejera, A. M., Ayuso, E., Bosch, F., & Blasco, M. A. (2012). Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO molecular medicine*, 4(8), 691-704.
6. Boccardi V, Paolisso G, Mecocci P. (2016). Nutrition and lifestyle in healthy aging: the telomerase challenge. *Aging (Albany NY)*. 2016 Jan;8(1):12-5. doi: 10.18632/aging.100886. PMID: 26826704; PMCID: PMC4761710.

7. Campbell, J. M., Bellman, S. M., Stephenson, M. D., & Lisy, K. (2017). Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 40, 31-44.
8. Carter, H. N., Kim, Y., Erlich, A. T., Zarrin-khat, D., & Hood, D. A. (2018). Autophagy and mitophagy flux in young and aged skeletal muscle following chronic contractile activity. *The Journal of physiology*, 596(16), 3567-3584.
9. Chilton W, O'Brien B, Charchar F. (2017). Telomeres, Aging and Exercise: Guilty by Association? *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 29;18(12):2573. doi: 10.3390/ijms18122573. PMID: 29186077; PMCID: PMC5751176.
10. Cortés-Martín, A., García-Villalba, R., González-Sarrías, A., Romo-Vaquero, M., Loria-Kohen, V., Ramírez-de-Molina, A., ... & Espín, J. C. (2018). The gut microbiota urolithin metabotypes revisited: the human metabolism of ellagic acid is mainly determined by aging. *Food & function*, 9(8), 4100-4106.
11. Coschigano, K. T., Clemmons, D., Bellush, L. L., & Kopchick, J. J. (2000). Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice. *Endocrinology*, 141(7), 2608-2613.
12. D'Amico, D., Andreux, P. A., Valdés, P., Singh, A., Rinsch, C., & Auwerx, J. (2021). Impact of the natural compound urolithin A on health, disease, and aging. *Trends in molecular medicine*, 27(7), 687-699.
13. Dominici, F. P., Diaz, G. A., Bartke, A., Kopchick, J. J., & Turyn, D. (2000). Compensatory alterations of insulin signal transduction in liver of growth hormone receptor knockout mice. *Journal of Endocrinology*, 166(3), 579-590.
14. Fang, Y., Hill, C. M., Darcy, J., Reyes-Ordoñez, A., Arauz, E., McFadden, S., ... & Bartke, A. (2018). Effects of rapamycin on growth hormone receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(7), E1495-E1503.
15. Foscolou, A., Magriplis, E., Tyrovolas, S., Chrysohoou, C., Sidossis, L., Matalas, A. L., ... & Panagiotakos, D. (2019). The association of protein and carbohydrate intake with successful aging: a combined analysis of two epidemiological studies. *European journal of nutrition*, 58, 807-817.
16. Gilley, D., & Blackburn, E. H. (1994). Lack of telomere shortening during senescence in *Paramecium*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(5), 1955-1958.
17. Harris, S. E., Martin-Ruiz, C., Von Zglinicki, T., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2012). Telomere length and aging biomarkers in 70-year-olds: the Lothian Birth Cohort 1936. *Neurobiology of aging*, 33(7), 1486-e3.
18. Hayflick L. (1997). Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochemistry (Mosc)*. Nov;62(11):1180-90. PMID: 9467840.
19. Hayflick, L. (2021). The greatest risk factor for the leading cause of death is ignored. *Biogerontology*, 22(1), 133-141.
20. Hoeijmakers JH. (2009). DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*. Oct 8;361(15):1475-85. doi: 10.1056/NEJMra0804615. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1914. PMID: 19812404.

21. Huang, D. D., Yan, X. L., Fan, S. D., Chen, X. Y., Yan, J. Y., Dong, Q. T., ... & Yu, Z. (2020). Nrf2 deficiency promotes the increasing trend of autophagy during aging in skeletal muscle: a potential mechanism for the development of sarcopenia. *Aging (Albany NY)*, 12(7), 5977.
22. Hughes, B. G., & Hekimi, S. (2016). Different mechanisms of longevity in long-lived mouse and *Caenorhabditis elegans* mutants revealed by statistical analysis of mortality rates. *Genetics*, 204(3), 905-920.
23. 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>
24. de Jesus, B. B., Schneeberger, K., Vera, E., Tejera, A., Harley, C. B., & Blasco, M. A. (2011). The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging cell*, 10(4), 604-621.
25. Kipshidze, M. (2023a). Age-Related Changes in Proportions of Urolithins A, B, and O. *JUNIOR RESEARCHERS*, 1(1), 17-29. DOI: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.03>
26. Kipshidze, M., Mazanashvili, V., Gorgaslidze, N., & Gabunia, L. (2023b). Cross-sensitizing effects of Resveratrol and Astaxanthin. *JUNIOR RESEARCHERS*, 1(1), 142-155. <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.16>
27. Kipshidze, M. (2023c). The controlling of contaminated Air, water, soil and medicinal plant raw materials and Mass Spectrometry . *JUNIOR RESEARCHERS*, 1(1). <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.01>
28. Krizhanovsky, V., Yon, M., Dickins, R. A., Hearn, S., Simon, J., Miething, C., ... & Lowe, S. W. (2008). Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*, 134(4), 657-667.
29. Lucas, J., Hsieh, T. C., Halicka, H. D., Darzynkiewicz, Z., & Wu, J. M. (2018). Upregulation of PD-L1 expression by resveratrol and piceatannol in breast and colorectal cancer cells occurs via HDAC3/p300-mediated NF- κ B signaling. *International journal of oncology*, 53(4), 1469-1480. doi.org/10.3892/ijo.2018.4512
30. Madeo, F., Carmona-Gutierrez, D., Hofer, S. J., & Kroemer, G. (2019). Caloric restriction mimetics against age-associated disease: targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell metabolism*, 29(3), 592-610.
31. Park, S. S., Seo, Y. K., & Kwon, K. S. (2019). Sarcopenia targeting with autophagy mechanism by exercise. *BMB reports*, 52(1), 64.
32. Schafer, M. J., White, T. A., Evans, G., Tonne, J. M., Verzosa, G. C., Stout, M. B., ... & LeBrasseur, N. K. (2016). Exercise prevents diet-induced cellular senescence in adipose tissue. *Diabetes*, 65(6), 1606-1615.
33. Sun, N., Yun, J., Liu, J., Malide, D., Liu, C., Rovira, I. I., ... & Finkel, T. (2015). Measuring in vivo mitophagy. *Molecular cell*, 60(4), 685-696.
34. Tkemaladze, J. (2023a). 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

35. Tkemaladze, J. (2023b). The centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1). doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.15>
36. Tkemaladze, J. (2023c). 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>
37. Tkemaladze, J. (2023d). Cross-Senolytic Effects of Dasatinib and Quercetin in Humans. *Georgian Scientists*. 5 (3):138-52. <https://doi.org/10.52340/2023.05.03.15>
38. Tkemaladze, J. (2023e). Is the selective accumulation of oldest centrioles in stem cells the main cause of organism ageing?. *Georgian Scientists*, 5(3). <https://doi.org/10.52340/2023.05.03.22>
39. Trindade LS, Balduino A, Aigaki T, Heddle JG. Senemorphism: a novel perspective on aging patterns and its implication for diet-related biology. *Biogerontology*. 2012 Aug;13(4):457-66. doi: 10.1007/s10522-012-9383-6. Epub 2012 May 4. PMID: 22555514; PMCID: PMC3407360.
40. Walton, R. G., Dungan, C. M., Long, D. E., Tuggle, S. C., Kosmac, K., Peck, B. D., ... & Peterson, C. A. (2019). Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: The MASTERS trial. *Aging cell*, 18(6), e13039

Comparative Analysis of drugs that improve the Quality of Life and Life Expectancy

Mariam Kipshidze¹, Jaba Tkemaladze²

¹Faculty of Medicine of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

email: mkipshidze@longevity.ge

²Head of Human Rejuvenation Technology Development, Longevity Clinic Georgia Inc

orcid: 0000-0001-8651-7243

email: jtkemaladze@longevity.ge

Abstract

Several classes of drugs have been introduced to cellular senescence. Senomorphics that target senescence-associated secretory phenotype and senolytics, which clear senescent cells, have been shown to attenuate ageing impacts. This article introduces the strategies and advances in senomorphics and senolytic treatments of age-related diseases.

Keywords: ageing; senescence; drug; senolytic; senomorphic