

Резгольд Т.С.

О ЗНАЧИМОСТИ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СЕНОЛИТИКОВ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Чепелев С.Н.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется феноменом преждевременного старения, при котором биологический возраст пациентов опережает хронологический. Ключевым звеном патогенеза является накопление сенесцентных клеток в тубулярном эпителии, эндотелии и подоцитах. Эти клетки, оставаясь метаболически активными, секретируют провоспалительные цитокины и факторы роста (SASP-фенотип), индуцируя стерильное воспаление, интерстициальный фиброз и гломерулосклероз. Традиционная терапия ХБП не воздействует на механизмы клеточного старения, что диктует необходимость поиска патогенетически обоснованных подходов, в частности, использования сенолитиков – препаратов, элиминирующих сенесцентные клетки.

Целью является проанализировать современные данные о молекулярных механизмах индукции клеточного старения при ХБП и оценить экспериментальное обоснование эффективности сенолитической терапии (дазатиниб+кверцетин, АВТ-263) для торможения фиброза почечной ткани.

Проведен анализ литературных данных за 2024-2026 гг., индексированных в базах PubMed, Scopus и Web of Science. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «cellular senescence chronic kidney disease», «senolytics», «p16INK4a renal fibrosis», «SASP». Глубокому анализу подвергнуты результаты экспериментальных исследований на моделях ишемии-реперфузии (I/R), односторонней обструкции мочеточника (UUO) и диабетической нефропатии на мышах C57BL/6, а также данные клинических наблюдательных исследований.

Установлено, что уремические токсины (индоксил сульфат, p-крезил сульфат) и окислительный стресс активируют путь p53/p21 и p16INK4a/Rb в тубулярных клетках, вызывая необратимую остановку клеточного цикла. Накопление сенесцентных клеток коррелирует со степенью тубулоинтерстициального фиброза и скоростью снижения скорости клубочковой фильтрации. Анализ экспериментальных работ показал, что применение сенолитического коктейля дазатиниб+кверцетин (D+Q) приводит к элиминации p16INK4a-позитивных клеток, снижению экспрессии мРНК коллагена I и фибронектина, а также уменьшению макрофагальной инфильтрации. В модели диабетической нефропатии 5-дневный курс D+Q не только редуцировал сенесценцию, но и восстанавливал уровень геропротекторных факторов (α -Klotho, Sirtuin-1). Парадоксально, но ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб), напротив, потенцируют фиброз, усиливая сенесценцию, что подтверждает специфичность таргетного подхода. Таким образом, сенесценция выступает не просто маркером, а драйвером перехода острого повреждения в хроническую болезнь почек.

Клеточное старение играет центральную роль в прогрессировании ХБП, поддерживая хроническое воспаление и фиброз через SASP. Экспериментальное применение сенолитиков (D+Q, АВТ263) демонстрирует высокую эффективность в замедлении почечного фиброза и улучшении функции органов.