О.О. Фільченков,
https://orcid.org/0000-0001-5315-4490

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

DOI: https://doi.org/10.15407/oncology.2026.03.137

СЕНОЛІЗ ЯК ІНОВАЦІЙНА СТРАТЕГІЯ СЕЛЕКТИВНОГО ВИДАЛЕННЯ СЕНЕСЦЕНТНИХ КЛІТИН

Частина 1. Можливості застосування сенолітиків у лікуванні онкологічних хворих

Відповідно до сучасних уявлень, клітинне старіння є не суто природним явищем, а може бути індуковане численними стресовими чинниками. Старіння, природне або індуковане, характеризується стабільною і тривалою зупинкою клітинного циклу, перебудовою метаболічних процесів, секрецією факторів, які впливають на прилеглі клітини або діють системно, та втратою чутливості до мітогенних чи апоптотичних сигналів. Зазначених ознак можуть набувати різні типи клітин, зокрема й пухлинні. Накопичення сенесцентних пухлинних клітин, які вижили після проведення протипухлинної терапії, може сприяти розвитку лікарської резистентності, хронічного запалення, формуванню нових кровоносних судин для живлення новоутворення, пригніченню протипухлинної імунної відповіді та утворенню метастатичних вогнищ. З метою подолання небажаних ефектів сенесцентних пухлинних клітин запропоновано новий терапевтичний підхід, заснований на вибірковому знищенні таких клітин, відомий як сеноліз. Метою цієї роботи було критично проаналізувати сучасні дані щодо типів клітинного старіння, механізмів їх формування та основних біомаркерів клітин, що старіють. В огляді також розглядаються особливості сенолізу пухлинних клітин та обговорюються можливості клінічного використання сенолітиків у комбінованій терапії онкологічних хворих.

Ключові слова: *передчасне старіння, старіння клітин, індуковане терапією, сеноліз, сенолітики, протипухлинна терапія, комбінована двоетапна схема, імуносенолітики, доклінічні дослідження, клінічні дані.*

У структурі населення світу через зростання тривалості життя та зниження народжуваності збільшується частка людей старшого віку. За прогнозом фахівців ВООЗ, з 2000 по 2050 р. частка населення нашої планети віком 60 років і старше подвоїться, тоді як частка тих, кому ⩾ 80 років, зросте майже вчетверо [1]. Старіння є основним фактором ризику багатьох патологій людини, зокрема онкологічних захворювань. Саме тому останніми роками спостерігається безпрецедентний прогрес у дослідженнях як біології, так і патології старіння, зокрема механізмів старіння окремих клітин організму, а також зв'язку з біологією пухлинних клітин та механізмами дії протипухлинних засобів.

Клітинне старіння або сенесценція (англ. *cellular senescence*) вперше було описано L. Hayflick та P.S. Moorhead у 1961 р. [2]. Вони показали, що нормальні соматичні клітини мають обмежений реплікативний потенціал. Після досягнення критичної кількості поділів (близько 50 для молодих фібробластів шкіри) клітини різко знижують проліферативну активність та набувають морфологічних ознак старіючих (сенесцентних) клітин (СК). Згодом було встановлено, що клітинне старіння може ініціюватися у відповідь на дію різноманітних

Цитування: Фільченков О.О. Сеноліз як іноваційна стратегія селективного видалення сенесцентних клітин. Частина 1. Можливості застосування сенолітиків у лікуванні онкологічних хворих. Онкологія. 2026. 28, № 3. С. 137–146. https://doi.org/10.15407/oncology.2026.03.137

© PH "Akademperiodyka" of the NAS of Ukraine, 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

стресових факторів як ендогенної, так і екзогенної природи [3–7]. Важливим етапом у дослідженні клітинного старіння стало розуміння, що цей процес регулюється шляхом активації або інактивації певних сигнальних шляхів у СК. Оскільки клітинне старіння почали розглядати як реакцію на стрес, дисфункцію мітохондрій, пошкодження ДНК, дефектну/зупинену реплікацію ДНК, гіпоксію або дефіцит поживних речовин, зазначений стан клітин певний час обговорювали разом із механізмами регульованої загибелі клітин (РЗК). Так, у рекомендаціях Номенклатурного комітету з питань клітинної смерті (англ. *Nomenclature Committee on Cell Death*; *NCCD*) сенесценцію було включено до розгляду механізмів, пов'язаних із клітинною смертю [8]. Проте автори згаданих рекомендацій підкреслюють, що клітинне старіння є нелетальним процесом і тому не може розглядатися як одна з форм РЗК. Таким чином, відповідно до сучасних уявлень, сенесценція визначається не тільки як природний («спонтанний») процес, а й як індукований стресовими чинниками механізм, за допомогою якого клітина вступає у стабільну і тривалу зупинку клітинного циклу, перебудовує метаболічні процеси, здійснює секрецію факторів, які впливають на сусідні клітини, та втрачає здатність реагувати на мітогенні чи апоптотичні сигнали [9, 10].

У розвитку злоякісних пухлин клітинне старіння може відігравати двояку роль. З одного боку, сенесценція виконує функцію природного бар'єра для злоякісних новоутворень, оскільки потенційно небезпечні пренеопластичні клітини перестають проліферувати, що унеможливлює їх перетворення на злоякісно трансформовані клітини. З іншого боку, при тривалому накопиченні СК реалізуються їхні протуморогенні ефекти, такі як розвиток хронічного запалення, формування нових кровоносних судин для живлення новоутворення та пригнічення протипухлинної імунної відповіді [11]. Крім того, збільшення популяції СК внаслідок проведення терапевтичних втручань може створити тканинне мікросередовище, яке сприяє рецидиву та утворенню метастазів [12]. З метою подолання зазначених ефектів СК запропоновано новий терапевтичний підхід, заснований на вибірковому знищенні таких клітин, відомому як сеноліз. Отримання успішних результатів щодо застосування трансгенної стратегії з метою елімінації СК у мишей [13] спонукало до пошуку низькомолекулярних сполук, здатних викликати сеноліз. Y. Zhu та співавт. [14] вперше показали, що комбінована дія інгібітора кіназ дазатинібу (використовується в клінічній практиці з 2005 р.) та флавоноїду кверцетину призводить до селективного знищення СК в умовах *in vitro* та *in vivo*. Для позначення нової групи препаратів, які здатні вибірково викликати сеноліз, автори згаданої вище роботи запровадили термін «сенолітики» (англ. *senolytics*), що набув широкого вжитку. Згодом до сенолітиків додалася ще одна група препаратів — сеноморфіки (англ. *senomorphics*), дія яких теж спрямована на СК, хоча, на відміну від сенолітиків, сеноморфіки не здатні зменшувати кількість СК, але нейтралізують негативний вплив продуктів їхньої секреції [16].

У першій частині огляду проаналізовано сучасні дані щодо типів клітинного старіння, його механізмів та основних біомаркерів СК. Також розглядаються особливості сенолізу пухлинних клітин та обговорюються можливості клінічного використання сенолітиків у комбінованій терапії онкологічних хворих.

ТИПИ КЛІТИННОГО СТАРІННЯ ТА МЕХАНІЗМИ ЇХНЬОГО ФОРМУВАННЯ

Оскільки клітинне старіння може ініціюватися різними чинниками, прийнято розрізняти декілька типів утворення СК, кожен з яких має різні молекулярні механізми.

Реплікативне старіння клітин (РСК). При цьому типі старіння клітини досягають стану незворотної зупинки клітинного циклу після досягнення критичної кількості поділів [2]. Встановлено, що механізми РСК пов'язані зі вкороченням довжини теломер, що викликає відповідну реакцію клітини на пошкодження ДНК (англ. *DNA damage response*; *DDR*). Унаслідок цього відбувається фосфорилювання та стабілізація білка p53, що призводить до зупинки клітинного циклу, залежної від p21 (інгібітор циклінзалежної кінази) та кінази CHK2 [16].

Старіння клітин, індуковане онкогенами (СКІО). Вперше про стан СКІО повідомлялося у 1997 р. [3]. Як з'ясувалося, надмірна експресія онкогена *Ras* у первинних клітинах людини або гризунів призводить до сталої зупинки клітинного циклу у фазі G_1, що супроводжується накопиченням білків p53 та p16 (інгібітор циклінзалежної кінази) та відповідає фенотипу СК. Встановлено, що сенесценція, викликана експресією активованого онкогена *H-RasV12* у нормальних клітинах людини, є наслідком активації DDR [17]. З того часу кількість онкогенів, здатних викликати СКІО, зросла приблизно до 50 [18]. В іншій роботі [19] показано, що СКІО може викликатися втратою активності гена-супресора пухлинного росту *Pten*, що супроводжується посиленою трансляцією p53 та не залежить від DDR.

В онкологічних хворих **старіння клітин, індуковане терапією (СКІТ)**, відбувається у відповідь на різні методи лікування, включаючи хіміотерапію, гормональну терапію, променеву терапію та таргетну терапію [20]. За дії протипухлинних препаратів та іонізувального опромінення реєструються одно- або дволанцюгові пошкодження ДНК, що активують кінази ATR або ATM відповідно [21].

Активація ATR призводить до зупинки клітинного циклу у фазах S та G_2/M через фосфорилювання кінази CHK1, тоді як активація ATM — до зупинки клітинного циклу у фазах S та G_1 через фосфорилювання кінази CHK2 та p53. У випадках значних пошкоджень ДНК (наприклад, при високодозовій хіміотерапії) активований p53 сприяє, серед іншого, транскрипції генів *BAX*, *FAS*, *BBC3/PUMA*, *APAF1*, *NOXA1* та *PIDD1*, що призводить до апоптотичної загибелі клітин, а не до їхнього старіння.

Якщо на перших етапах вивчення механізмів CKIT звертали увагу лише на сенесцентні пухлинні клітини (СПК), то зараз стан сенесценції після терапевтичних втручань активно досліджується у багатьох інших типах (непухлинних) клітин, оскільки ініціація CKIT у таких клітинах може мати довгострокові наслідки для відновлення тканин організму після успішної елімінації неопластичних клітин.

CKIO, CKIT та деякі інші типи старіння клітин, характеристика яких залишилася поза межами нашого розгляду (наприклад, *старіння клітин, індуковане вірусами* [22]), часто розглядаються як *передчасне старіння клітин*, що підкреслює їхню незалежність від виснаження реплікативного клітинного потенціалу.

ОСНОВНІ ОЗНАКИ СК

СК характеризуються певними морфологічними ознаками: збільшенням розміру, сплющенням форми, гранульованою цитоплазмою, збільшенням кількості лізосом та багатоядерністю [10]. Хоча перелічені ознаки СК вважаються специфічними, їх застосування для ідентифікації цих клітин є досить обмеженим, оскільки, по-перше, такі ознаки можуть бути відсутніми у деяких типах клітин та при різних типах сенесценції, а по-друге, можуть виявлятися лише в умовах *in vitro*. Зазначимо, що тривалість терміну культивування клітин до стабільного стану СК зазвичай є такою: 3–7 діб для CKIO та 7–10 діб для CKIT [10].

Стабільна й тривала зупинка клітинного циклу є однією з найбільш характерних ознак СК, що характеризується підвищенням рівня білків $p16^{INK4A}$, pRB, $p21^{CIP1/WAF1}$, p53 та фосфорильованої форми p53, тоді як вміст фосфорильованої форми pRB зазвичай зменшується. Для ідентифікації зазначених змін можна використовувати методи імуногістохімії, імуноблотингу та імунофлуоресцентного аналізу.

Іншими ознаками СК, пов'язаними із зупинкою клітинного циклу, вважаються втрата клітинами проліферативної активності (підтверджується низьким рівнем маркера Ki-67) та пригнічення синтезу ДНК (негативна реакція з 5-бромо-2′-дезоксиуридином (BrdU) або 5-етиніл-2′-дезоксиуридином (EdU)). Для ідентифікації пошкоджень ДНК застосовується імунофлуоресцентний аналіз, за допомогою якого можна виявити збільшення вмісту фосфорильованої форми гістону H2AX (γ-H2AX), білків 53BP1, RAD17, ATR, ATM або MDC1 [10].

Для СК також характерне збільшення маси лізосом, що сприяє підвищенню рівня активності бета-галактозидази, пов'язаної зі старінням клітин (SA-β-Gal). Використання цього ферменту як надійного маркера СК вперше було запропоновано у 1995 р. [23] і досі широко застосовується для ідентифікації таких клітин. Оскільки в більшості клітин SA-β-Gal проявляє ензиматичну активність при значенні pH 4,0, то для виявлення СК використовують фарбування клітин при pH 6,0. З метою уникнення хибнопозитивних результатів інкубаційний період, що може тривати від 6 до 12 год., рекомендують оптимізувати для кожної досліджуваної клітинної лінії з одночасним аналізом контрольних клітин [10]. Традиційно для виявлення СК використовується колориметричний метод, коли зазначені клітини можна спостерігати за допомогою світлового мікроскопа. Проте нещодавно було розроблено низку зондів (наприклад, ^{18F}FPyGal [24] або NIR-BG [25]), що дозволило досліджувати клітинне старіння в реальному часі методами позитронно-емісійної томографії та спектроскопії в ближньому інфрачервоному діапазоні.

СК зазвичай характеризуються перебудовою хроматину та утворенням щільних структур, відомих як вогнища гетерохроматину, пов'язані зі старінням (англ. *senescence-associated heterochromatin foci*; *SAHF*). Для візуалізації SAHF найчастіше використовується барвник DAPI, що зв'язується з ДНК, а також специфічні антитіла до компонентів SAHF, вміст яких у СК суттєво збільшується (наприклад, білки HIRA, HP1-γ, HP1, H3K9Me2/3 та варіант гістону H2A, що містить глобулярний макродомен) [10]. Стійкі пошкодження ДНК призводять до накопичення білків, пов'язаних із DDR, та ядерних безмембранних органел PML-NBs (англ. *promyelocytic leukemia nuclear bodies*), що сприяє утворенню в ядрах СК відмінних від SAHF структур, які отримали назву «сегменти ДНК із хроматиновими змінами, що підсилюють старіння» (англ. *DNA segments with chromatin alterations reinforcing senescence*; *DNA-SCARS*) [26]. Разом із SAHF, усталена ядерна локалізація білків, пов'язаних із DDR, таких як γ-H2AX, вважається одним із найпоширеніших ядерних маркерів сенесценції. Іншим відомим ядерним маркером СК є білок ядерної пластинки ламін B1, оскільки в умовах передчасного старіння клітин *in vitro* та *in vivo* відбувається суттєве зменшення його вмісту [27].

Однією з визначальних характеристик СК є здатність синтезувати та секретувати комплекс

різноманітних біологічно активних речовин, який отримав назву «секреторний фенотип, пов'язаний зі старінням» (англ. *senescence-associated secretory phenotype*; *SASP*) або «секретом, що дає знати про старіння» (англ. *senescence-messaging secretome*; *SMS*). До зазначеного комплексу можуть входити інтерлейкіни (наприклад, IL-1α, IL-6), цитокіни (наприклад, BAFF, LIF), хемокіни (наприклад, CCL2, CXCL1), фактори росту (наприклад, TGFβ, HGF), протеази (наприклад, MMP-1, MMP-3), деякі інші білкові молекули (наприклад, IGFBP3, ISG15), біоактивні ліпіди (наприклад, простагландин E_2, лейкотрієни), малі позаклітинні везикули (наприклад, екзосоми) та некодуючі нуклеїнові кислоти (наприклад, мікроРНК, фрагменти ДНК цитоплазматичного хроматину) [28]. Склад компонентів SASP може суттєво варіювати залежно від типу індуктора старіння клітин, тривалості цього процесу, типу клітин та умов навколишнього середовища [10, 28]. Проте компоненти SASP не можна розглядати як маркери СК (за винятком експериментів *in vitro*), оскільки вони можуть секретуватися багатьма типами клітин, що не перебувають у стані сенесценції.

Підсумовуючи зазначене вище, слід підкреслити, що універсального маркера СК поки що не існує. Тому адекватна оцінка клітинного старіння потребує виявлення кількох маркерів СК, які характеризують різні ознаки цього процесу.

МОЖЛИВА РОЛЬ СК В ОНКОГЕНЕЗІ

Процес старіння клітин може як пригнічувати початкові етапи онкогенезу, так і сприяти його прогресії. У першому випадку стабільна зупинка клітинного циклу призводить до накопичення СК у деяких доброякісних пухлинах та передракових станах, що може запобігати злоякісній трансформації таких уражень [29, 30]. Крім того, активація у СК p53/p21-залежного шляху сприяє секреції компонентів SASP, зокрема хемокіну CXCL14, який залучає макрофаги для елімінації старіючих передракових клітин [31, 32]. Окрім дії компонентів SASP, у СК відбувається ремоделювання протеому клітинної поверхні та сигнальних програм, що істотно змінює чутливість СК до сигналів навколишнього середовища. Наприклад, встановлено гіперчутливість СПК до дії IFNγ з їхнього мікросередовища, що призводить до посиленої презентації антигенів *in vivo*, тим самим сприяючи елімінації СПК імунною системою [33].

Коли процес старіння клітин стає хронічним, то, на відміну від його гострої фази, накопичення СК сприяє появі у таких клітинах туморогенних властивостей. Зокрема, показано, що СК можуть бути схильні до генетичної та епігенетичної нестабільності [34, 35].

Фібробласти, що старіють, здатні стимулювати проліферацію різних типів неопластичних епітеліальних клітин *in vitro* та утворення пухлин в умовах *in vivo* [36, 37]. Накопичено переконливі докази здатності різних компонентів SASP створювати мікросередовище, сприятливе для виникнення та прогресії злоякісних новоутворень. S. Parrinello та співавт. [38] показали, що епітеліальні клітини молочної залози у передраковому стані під впливом фібробластів, що старіють, незворотно втрачають здатність до диференціювання, стають інвазивними та зазнають повної злоякісної трансформації. При цьому один із відомих компонентів SASP, матриксна металопротеїназа-3 (MMP-3), визначена як основний фактор, відповідальний за зазначені процеси. Як встановили M. Ohanna та співавт. [39], кондиціоноване середовище зі СПК або цитокін IL-6 сприяють епітеліально-мезенхімальному переходу клітин меланоми та утворенню популяції стовбурових меланомних клітин. Автори іншої роботи продемонстрували активну участь СПК у колективній інвазії та метастазуванні папілярної карциноми щитоподібної залози, що реалізуються за участю хемокіну CXCL12 [40]. Добре відомо про залучення СПК до регуляції пухлинно-асоційованого ангіогенезу, оскільки ці клітини секретують значну кількість проангіогенних факторів (наприклад, VEGF та CXCL5 [41, 42]), тим самим посилюючи здатність пухлинних клітин до утворення віддалених метастазів. СПК також сприяють пухлинному росту шляхом збільшення у пухлинному мікросередовищі кількості мієлоїдних супресорних клітин, здатних пригнічувати функцію $CD8^+$ Т-клітин [43]. Крім того, під час застосування лікарських препаратів у частини пухлинних клітин може розвинутися лікарська резистентність; ці клітини продовжують секретувати фактори SASP, що підтримує запальний стан пухлинного мікросередовища та може сприяти виникненню рецидивів та метастазів [39].

ВІДКРИТТЯ СЕНОЛІТИКІВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХНЬОЇ ЗДАТНОСТІ ДО СЕНОЛІЗУ ПУХЛИННИХ КЛІТИН

Уперше можливість вибіркової елімінації СК із терапевтичною метою була показана на трансгенних моделях мишей з використанням сполуки AP20187, проапоптотична дія якої пов'язана з активацією злитого білка FKBP–каспаза-8, що кодується трансгеном і присутній лише у $p16^{Ink4a}$-позитивних клітинах [13]. Оскільки у генетично немодифікованих організмах сполука AP20187 не спроможна знищувати СК, почалися активні пошуки фармакологічних засобів, що вибірково впливають на життєздатність СК. Показано, що за комбінованої дії інгібітору кіназ дазатинібу та флавоноїду кверцетину, які виявилися першими сенолітиками, можна індукувати сеноліз як *in vitro*, так і *in vivo* [14]. Сенолітичні властивості були згодом виявлені у сполуки ABT-263, що є потужним

інгібітором антиапоптотичних білків родини BCL-2 [44].

Оскільки за дії сенолітиків СК переважно гинуть шляхом апоптозу, ефективність їхньої дії варто оцінювати не лише за критерієм зменшення популяції СК (використовуючи згадані вище маркери), а й за збільшенням кількості апоптотичних клітин.

Історично склалося так, що перші сенолітики були розроблені як монотерапевтичні засоби для застосування в геронтології. Проте при тестуванні сенолітиків з метою усунення СПК з'ясувалося, що максимальний ефект цих препаратів спостерігається при їхньому комбінованому застосуванні з протипухлинними засобами та іншими індукторами СКІТ. Зокрема, найбільшої популярності набула комбінована двоетапна схема (яка в англомовній літературі отримала назву "one–two punch" [11]), коли на першому етапі проводиться хіміо-, променева або таргетна терапія, що призводить до накопичення СПК, які знищуються на другому етапі після застосування сенолітиків. Дієвість зазначеної схеми була підтверджена численними дослідженнями. Наприклад, у власних дослідженнях встановлено, що кверцетин, доданий після (але не перед) одноразового рентгенівського опромінення, здатен значно посилювати його цитотоксичний ефект на лейкемічні клітини людини *in vitro* [45]. Як показали M.P. Baar та співавт. [46], передінкубація клітин лінії IMR90 із сенолітичним пептидом FOXO4-DRI не впливала на їхню чутливість до доксорубіцину; натомість популяція СК, що утворилася за дії доксорубіцину, ефективно знищувалася після додавання FOXO4-DRI. Деякі інші приклади комбінованого застосування сенолітиків після індукторів СКІТ наведено в *табл*.

Як зазначалося вище, однією з основних характеристик СК є здатність уникати загибелі шляхом апоптозу. Тому одними з найбільш вивчених мішеней сенолітиків виявилися антиапоптотичні білки родин BCL-2 та IAP (див. *табл*.), а також білок cFLIP [66]. Зокрема, препарат ABT-263, який зв'язується з антиапоптотичними білками BCL-2, BCL-X_L та BCL-W та інгібує їхню функцію, виявився потужним сенолітиком при комбінованому застосуванні з протипухлинними препаратами або гамма-опроміненням [47–49, 51]. Зважаючи на здатність ABT-263 викликати серйозні побічні ефекти (тромбоцитопенію, нейтропенію тощо), не менш ефективними у знищенні СПК виявилися інші інгібітори білків BCL-2 та BCL-X_L, такі як ABT-737, A-1331852, DT2216 та A-1155463 [47, 53, 54]. Інший підхід у мінімізації побічних ефектів ABT-263 полягав у створенні наночастинок Nav-Gal з інкапсульованим ABT-263, які активуються у клітинах з високим рівнем SA-β-gal [67]. Показано, що Nav-Gal має вищий сенолітичний індекс порівняно з ABT-263 (завдяки зниженій активації в нестаріючих клітинах) та посилює цитотоксичну дію цисплатину на клітини раку легень людини як *in vitro*, так і *in vivo*.

На відміну від представників родини BCL-2, білки IAP (зокрема XIAP, IAP1 та IAP2) мають здатність пригнічувати активність як ефекторних, так і ініціаторних каспаз [68]. Оскільки СК спроможні підтримувати свою життєздатність завдяки посиленій експресії зазначених вище білків родини IAP, їхні інгібітори продовжують досліджуватися як селективні індуктори сенолізу СПК [47, 56, 57]. Крім того, для підвищення ефективності сенолітичної терапії розробляються комбінації кількох препаратів, спрямованих на паралельні клітинні шляхи інгібування апоптозу. Наприклад, A. Colville та співавт. [69] нещодавно продемонстрували синергічну дію специфічного інгібітора BCL-2 (ABT-199) з антагоністом IAP біринапантом (TL32711) щодо вибіркового знищення СПК, індукованих протипухлинними препаратами або іонізувальним опроміненням.

Сеноліз СПК також може бути здійснений шляхом впливу на кілька різних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Повідомлялося, що інгібітори PI3K/AKT-залежного сигнального шляху кверцетин або фізетин виявляють потужну сенолітичну активність при застосуванні у комбінації з темозоломідом або гамма-опроміненням [47, 63]. Схожим чином, результати досліджень, проведених на стабільних лініях пухлинних клітин та моделях експериментальних пухлин, демонструють здатність викликати апоптоз СПК за дії деяких інгібіторів mTOR-залежного сигнального шляху, інгібіторів білків родини BET, пептидів, що перешкоджають взаємодії між FOXO4 та TP53, а також агоністів рецепторів ретиноєвої кислоти (див. *табл*.).

Задля вибіркового знищення СПК також розробляються засоби терапії на основі клітин імунної системи (так звані імуносенолітики). Показано, що спрямовані на рецептор урокіназного активатора плазміногену (uPAR) Т-клітини з химерним антигенним рецептором CAR можуть бути ефективними сенолітичними агентами [70]. Зокрема, такі клітини в умовах *in vitro* та *in vivo* здатні знищувати клітини аденокарциноми легень, у яких попередньо викликали сенесценцію за допомогою комбінації препаратів траметиніб (інгібітор кіназ MEK1/2) та палбоцикліб (інгібітор кіназ CDK4/6). Більше того, використання зазначених індукторів СКІТ разом із uPAR-CAR-Т-клітинами подовжувало виживаність мишей-пухлиноносіїв. Надалі ці ж дослідники довели, що uPAR-CAR-Т-клітини виявляють значну сенолітичну активність не лише щодо СПК, а й щодо СК їхнього мікрооточення, які також експресують uPAR [71].

Хоча жоден із зазначених вище сенолітиків поки не використовується в онкологічній прак-

Таблиця

Приклади доклінічного вивчення сенолітиків з метою елімінації СПК

Група сенолітиків	Сенолітик	Індуктор CKIT	Тип пухлини	Механізм дії	Посилання
Інгібітори білків родини BCL-2	ABT-263 або ABT-737	Темозоломід	Гліобластома	Індукція апоптозу *in vitro*	[47]
	ABT-263	Сацитузумаб говітекан	ПРГШ, резистентний до дії цисплатину	Індукція апоптозу *in vitro* через BAK та BAX-залежний механізм	[48]
	ABT-263	Алісертіб	НКРЛ	Індукція *in vitro* каспазозалежного апоптозу	[49]
	ABT-263	BMP4	Гліобластома	Індукція апоптозу *in vitro* через активацію каспаз-3 та -7	[50]
	ABT-263	Гамма-опромінення (^{137}Cs)	ДГСГМ	Індукція апоптозу через інгібування білка Bcl-x_L	[51]
	ABT-263	Талазопаріб + гамма-опромінення (^{137}Cs)	РМЗ	Індукція апоптозу *in vitro* та *in vivo*	[52]
	A-1331852, DT2216	Палбоцикліб	Меланома	Індукція апоптозу *in vitro* через інгібування білка Bcl-x_L	[53]
	A-1155463	CCC-021-TPP	НДРЛ	Індукція апоптозу *in vitro* та *in vivo*	[54]
	S63845	Доцетаксел	РПЗ	Індукція апоптозу *in vitro* через інгібування білка Mcl-1	[55]
Інгібітори білків родини IAP	AZD5582, AT-406	Трифлуридин, камптотецин, доксорубіцин	КРР	Індукція апоптозу *in vitro* через активацію каспаз-3 та -8	[56]
	BV6	Темозоломід	Гліобластома	Індукція апоптозу *in vitro*	[47]
	BV6	Іринотекан	Гліобластома	Індукція апоптозу *in vitro*	[57]
Інгібітори mTOR-залежного сигнального шляху	AZD8055	XL413	ГЦК	Індукція апоптозу *in vitro* та *in vivo*	[58]
Інгібітори гістон-деацетилази	Панобіностат	Таксол або цисплатин	НДРЛ, ПРГШ	Індукція апоптозу *in vitro* через інгібування білка Bcl-x_L	[59]
Інгібітори білків родини BET	ARV-825	Палбоцикліб + фулвестрант	РМЗ	Індукція апоптозу *in vitro*	[60]
Пептиди, що перешкоджають взаємодії FOXO4 з TP53	ES2	Дабрафеніб	Меланома	Індукція апоптозу *in vitro* та *in vivo*	[61]
Агоністи рецепторів ретиноєвої кислоти	Адапален	Доцетаксел	РПЗ	Залежна від каспаз елімінація СПК за участі ПКК	[62]
Природні сполуки	Фізетин	Темозоломід	Гліобластома	Індукція апоптозу *in vitro*	[47]
	Кверцетин або фізетин	Гамма-опромінення (^{137}Cs)	КРР	Індукція апоптозу та аутофагії *in vitro*	[63]
	Похідне кверцетину QD3	Етопозид	РМЗ	Індукція апоптозу *in vitro*	[64]
	Проціанідин C1	Капівасертиб	НДРЛ	Індукція апоптозу *in vitro* незалежно від статусу *TP53*	[65]
	Артемізинін (артезунат)	Темозоломід	Гліобластома	Індукція апоптозу *in vitro*	[47]

Скорочення: BET — bromodomain and extra-terminal domain; BMP4 — bone morphogenetic protein 4; CCC-021-TPP — pyrrole-imidazole polyamide-triphenylphosphonium (PIP-TPP) conjugate; ГЦК — гепатоцелюлярна карцинома; ДГСГМ — дифузна гліома стовбура головного мозку; КРР — колоректальний рак; НДРЛ — недрібноклітинний рак легені; ПКК — природні клітини-кілери; ПРГШ — плоскоклітинний рак голови та шиї; РМЗ — рак молочної залози; РПЗ — рак передміхурової залози; CKIT — старіння клітин, індуковане терапією

тиці, для деяких з них плануються чи вже розпочаті клінічні випробування. Зокрема, безпечність, переносність та можливість послідовного застосування сенолітичних схем (темозоломід + дазатиніб + кверцетин + фізетин) будуть досліджуватися у дорослих пацієнтів із гліомою після лікування та за наявності залишкової пухлинної хвороби (ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT07025226). У жінок, хворих на високодиференційований серозний епітеліальний рак яєчників або тричі негативний рак молочної залози, проводиться багатоцентрове трансляційне дослідження I фази (ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT05358639) щодо визначення дозолімітувальної токсичності, максимально переносної дози та дози, рекомендованої для подальшого тестування у II фазі, олапарибу (інгібітор PARP) у поєднанні з сенолітиком навітоклаксом. Розпочато II фазу клінічного дослідження (ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT05724329), що оцінює застосування терапії тислелізумабом (моноклональне антитіло, яке блокує рецептор PD-1) у комбінації з сенолітиками дазатинібом та кверцетином при резектабельному плоскоклітинному раку голови та шиї. Попередні результати показали, що комбінована терапія досягла рівня 33,3% значної патологічної відповіді з низькою частотою (4,2%) побічних ефектів 3–4 ступенів [72].

ПЕРЕВАГИ ТА ПРОБЛЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ СЕНОЛІТИКІВ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Сеноліз СПК нині розглядається як перспективний експериментальний підхід до ад'ювантної протипухлинної терапії. До переваг сенолітичної терапії можна віднести режим введення лікарських засобів: сенолітики застосовуються переважно перорально та час від часу, а не безперервно. Крім того, оскільки за дії хіміопрепаратів або опромінення популяція СК утворюється не лише у пухлинній тканині, а й у здорових тканинах та органах (наприклад, показано, що СКІТ сприяє розвитку периферичної нейропатії, індукованої цисплатином, або кардіотоксичності, індукованої доксорубіцином [73, 74]), то сеноліз таких СК може пом'якшувати побічні ефекти проведеного лікування.

Разом з тим, багато питань щодо практичного застосування сенолітиків в онкологічній практиці потребують ретельнішого вивчення. Популяція СПК, подібно до пухлинних клітин, є надзвичайно гетерогенною, і до процесу старіння таких клітин можуть залучатися різні сигнальні шляхи. Тому таргетні сенолітики можуть викликати апоптоз лише у певних СПК [55]. Важливе значення також має тип злоякісного новоутворення, оскільки індуктор сенолізу може бути ефективним при одній формі онкологічного захворювання, але не проявляти сенолітичну активність відносно СК пухлин іншого ґенезу [75].

Відсутність у сенолітиків специфічності щодо окремих клітинних популяцій або певних тканин може погіршувати їхню потенційну терапевтичну ефективність через системні побічні ефекти. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є використання нанотехнологій для цільової доставки сенолітиків [76]. Значною мірою невивченою залишається дія сенолітиків на стовбурові пухлинні клітини, для яких також характерна активація антиапоптотичних механізмів та стійкість до різних видів протипухлинної терапії [77].

Зрозуміло, що клінічне застосування сенолітиків вимагатиме правильного відбору пацієнтів, у яких відбувається значне накопичення СПК. Для цього потрібно розробити більш надійні та специфічні методи детекції таких клітин. Крім того, терміново потрібно віднайти маркери старіння клітин для неінвазивного визначення СПК у сироватці крові. Це питання вкрай важливе з огляду на персоніфікований характер сенолітичної терапії та можливість моніторингу ефективності застосування сенолітиків. Дискусійним питанням залишається термін застосування сенолітичної терапії після проведення хіміо- або променевої терапії. Більшість дослідників вважає, що таким терміном може бути 3–4 тижні [78]. Значною проблемою залишаються поки недостатньо вивчені нецільові ефекти сенолітиків, зважаючи на повідомлення, що використання препаратів, які викликають сеноліз, може погіршити загоєння ран або індукувати фіброз печінки (цит. за [79]). Недостатньо вивченим залишається питання взаємодії сенолітиків з іншими лікарськими засобами. Тому практичне їхнє застосування потребує подальших досліджень для вирішення зазначених проблем.

У другій частині огляду будуть розглянуті питання щодо особливостей передчасного старіння клітин кісткової та хрящової тканин як віддалених побічних ефектів протипухлинної терапії. Крім того, будуть проаналізовані можливості застосування сенолітиків для запобігання дегенеративним змінам у скелетній системі, що виникають внаслідок лікування онкологічних хворих.

Робота виконувалася в рамках НДР «Розробка алгоритму стимуляції репаративного остеогенезу після онколітичного та травматологічного ушкодження кісток» (№ держреєстрації 0125 U000049).

Подяка. Автор висловлює глибоку вдячність академіку НАН України В.Ф. Чехуну за цінні поради, що допомогли підготувати рукопис до публікації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Bautmans I, Knoop V, Amuthavalli Thiyagarajan J, *et al.*** WHO Working Group on Vitality Capacity. WHO working definition of vitality capacity for healthy longevity monitoring. Lancet Healthy Longev 2022; **3** (11): e789–e796. https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00200-8.
2. **Hayflick L, Moorhead PS.** The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res 1961; **25**: 585–621. https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6.
3. **Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, *et al.*** Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. Cell 1997; **88** (5): 593–602. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81902-9.
4. **Chang BD, Broude EV, Dokmanovic M, *et al.*** A senescence-like phenotype distinguishes tumor cells that undergo terminal proliferation arrest after exposure to anticancer agents. Cancer Res 1999; **59** (15): 3761–7. PMID: 10446993.
5. **Jones KR, Elmore LW, Jackson-Cook C, *et al.*** p53-Dependent accelerated senescence induced by ionizing radiation in breast tumour cells. Int J Radiat Biol 2005; **81** (6): 445–8. https://doi.org/10.1080/09553000500168549.
6. **d'Adda di Fagagna F, Reaper PM, Clay-Farrace L, *et al.*** A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. Nature 2003; **426** (6963): 194–8. https://doi.org/10.1038/nature02118.
7. **Duan J, Duan J, Zhang Z, *et al.*** Irreversible cellular senescence induced by prolonged exposure to H_2O_2 involves DNA-damage-and-repair genes and telomere shortening. Int J Biochem Cell Biol 2005; **37** (7): 1407–20. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.01.010.
8. **Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, *et al.*** Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ 2018; **25** (3): 486–541. https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4.
9. **Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, *et al.*** Cellular senescence: Defining a path forward. Cell 2019; **179** (4): 813–27. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005.
10. **González-Gualda E, Baker AG, Fruk L, *et al.*** A guide to assessing cellular senescence *in vitro* and *in vivo*. FEBS J 2021; **288** (1): 56–80. https://doi.org/10.1111/febs.15570.
11. **Wang L, Lankhorst L, Bernards R.** Exploiting senescence for the treatment of cancer. Nat Rev Cancer 2022; **22** (6): 340–55. https://doi.org/10.1038/s41568-022-00450-9.
12. **Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, *et al.*** The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. Annu Rev Pathol 2010; **5**: 99–118. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
13. **Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, *et al.*** Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. Nature 2011; **479** (7372): 232–6. https://doi.org/10.1038/nature10600.
14. **Zhu Y, Tchkonia T, Pirtskhalava T, *et al.*** The Achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs. Aging Cell 2015; **14** (4): 644–58. https://doi.org/10.1111/acel.12344.
15. **Fuhrmann-Stroissnigg H, Ling YY, Zhao J, *et al.*** Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. Nat Commun 2017; **8** (1): 422. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00314-z.
16. **Gire V, Roux P, Wynford-Thomas D, *et al.*** DNA damage checkpoint kinase Chk2 triggers replicative senescence. EMBO J 2004; **23** (13): 2554–63. https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600259.
17. **Di Micco R, Fumagalli M, Cicalese A, *et al.*** Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. Nature 2006; **444** (7119): 638–42. https://doi.org/10.1038/nature05327.
18. **Gorgoulis VG, Halazonetis TD.** Oncogene-induced senescence: The bright and dark side of the response. Curr Opin Cell Biol 2010; **22** (6): 816–27. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2010.07.013.
19. **Alimonti A, Nardella C, Chen Z, *et al.*** A novel type of cellular senescence that can be enhanced in mouse models and human tumor xenografts to suppress prostate tumorigenesis. J Clin Invest 2010; **120** (3): 681–93. https://doi.org/10.1172/JCI40535.
20. **Lin C, Hadfield MJ, Rathore A, *et al.*** Cellular senescence: A novel mechanism of therapeutic resistance in prostate cancer. Cancer Treat Rev 2026; **142**: 103061. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2025.103061.
21. **Federica G, Michela C, Giovanna D.** Targeting the DNA damage response in cancer. MedComm (2020) 2024; **5** (11): e788. https://doi.org/10.1002/mco2.788.
22. **Miller WC, Wallace S, Kamm W, *et al.*** Cellular senescence in acute human infectious disease: A systematic review. Front Aging 2024; **5**: 1500741. https://doi.org/10.3389/fragi.2024.1500741.
23. **Dimri GP, Lee X, Basile G, *et al.*** A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo*. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; **92** (20): 9363–7. https://doi.org/10.1073/pnas.92.20.9363.
24. **Gagliardi A, Migliari S, Guercio A, *et al.*** Emerging radioligands as tools to track multi-organ senescence. Diagnostics (Basel) 2025; **15** (19): 2518. https://doi.org/10.3390/diagnostics15192518.
25. **Wang Y, Liu J, Ma X, *et al.*** Real-time imaging of senescence in tumors with DNA damage. Sci Rep 2019; **9** (1): 2102. https://doi.org/10.1038/s41598-019-38511-z.
26. **Rodier F, Muñoz DP, Teachenor R, *et al.*** DNA-SCARS: Distinct nuclear structures that sustain damage-induced senescence growth arrest and inflammatory cytokine secretion. J Cell Sci 2011; **124** (Pt 1): 68–81. https://doi.org/10.1242/jcs.071340.
27. **Freund A, Laberge RM, Demaria M, *et al.*** Lamin B1 loss is a senescence-associated biomarker. Mol Biol Cell 2012; **23** (11): 2066–75. https://doi.org/10.1091/mbc.E11-10-0884.
28. **Wang B, Han J, Elisseeff JH, *et al.*** The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol 2024; **25** (12): 958–78. https://doi.org/10.1038/s41580-024-00727-x.
29. **Michaloglou C, Vredeveld L, Soengas M, *et al.*** BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. Nature 2005; **436** (7051): 720–4. https://doi.org/10.1038/nature03890.
30. **Chen Z, Trotman L, Shaffer D, *et al.*** Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. Nature 2005; **436** (7051): 725–30. https://doi.org/10.1038/nature03918.
31. **Xue W, Zender L, Miething C, *et al.*** Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. Nature 2007; **445** (7128): 656–60. https://doi.org/10.1038/nature05529.
32. **Sturmlechner I, Zhang C, Sine CC, *et al.*** p21 produces a bioactive secretome that places stressed cells under immunosurveillance. Science 2021; **374** (6567): eabb3420. https://doi.org/10.1126/science.abb3420.
33. **Chen HA, Ho YJ, Mezzadra R, *et al.*** Senescence rewires microenvironment sensing to facilitate antitumor immunity. Cancer Discov 2023; **13** (2): 432–53. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0528.
34. **Criscione SW, De Cecco M, Siranosian B, *et al.*** Reorganization of chromosome architecture in replicative cellular senescence. Sci Adv 2016; **2** (2): e1500882. https://doi.org/10.1126/sciadv.1500882.

35. **De Cecco M, Criscione SW, Peckham EJ, *et al.*** Genomes of replicatively senescent cells undergo global epigenetic changes leading to gene silencing and activation of transposable elements. Aging Cell 2013; **12** (2): 247–56. https://doi.org/10.1111/acel.12047.
36. **Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, *et al.*** Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: A link between cancer and aging. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; **98** (21): 12072–7. https://doi.org/10.1073/pnas.211053698.
37. **Bavik C, Coleman I, Dean JP, *et al.*** The gene expression program of prostate fibroblast senescence modulates neoplastic epithelial cell proliferation through paracrine mechanisms. Cancer Res 2006; **66** (2): 794–802. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1716.
38. **Parrinello S, Coppe JP, Krtolica A, *et al.*** Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: Senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. J Cell Sci 2005; **118** (Pt 3): 485–96. https://doi.org/10.1242/jcs.01635.
39. **Ohanna M, Cheli Y, Bonet C, *et al.*** Secretome from senescent melanoma engages the STAT3 pathway to favor reprogramming of naive melanoma towards a tumor-initiating cell phenotype. Oncotarget 2013; **4** (12): 2212–24. https://doi.org/10.18632/oncotarget.1143.
40. **Kim YH, Choi YW, Lee J, *et al.*** Senescent tumor cells lead the collective invasion in thyroid cancer. Nat Commun 2017; **8**: 15208. https://doi.org/10.1038/ncomms15208.
41. **Coppé JP, Kauser K, Campisi J, *et al.*** Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence. J Biol Chem 2006; **281** (40): 29568–74. https://doi.org/10.1074/jbc.M603307200.
42. **Eyman D, Damodarasamy M, Plymate SR, *et al.*** CCL5 secreted by senescent aged fibroblasts induces proliferation of prostate epithelial cells and expression of genes that modulate angiogenesis. J Cell Physiol 2009; **220** (2): 376–81. https://doi.org/10.1002/jcp.21776.
43. **Ruhland MK, Loza AJ, Capietto AH, *et al.*** Stromal senescence establishes an immunosuppressive microenvironment that drives tumorigenesis. Nat Commun 2016; **7**: 11762. https://doi.org/10.1038/ncomms11762.
44. **Chang J, Wang Y, Shao L, *et al.*** Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. Nat Med 2016; **22** (1): 78–83. https://doi.org/10.1038/nm.4010.
45. **Philchenkov AA, Zavelevich MP, Blokhin DY.** The combining effect of ionizing radiation and quercetin on human leukemic cells. Clin Oncol (Kyiv) 2011; (2): 225–6 (in Russian).
46. **Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, *et al.*** Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging. Cell 2017; **169** (1): 132–47.e16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.031.
47. **Beltzig L, Christmann M, Kaina B.** Abrogation of cellular senescence induced by temozolomide in glioblastoma cells: Search for senolytics. Cells 2022; **11** (16): 2588. https://doi.org/10.3390/cells11162588.
48. **Luffman N, Hu B, Koblinski J, *et al.*** Sacituzumab Govitecan as an effective strategy for sensitizing chemoresistant HNSCC cells to senolytic intervention. bioRxiv [Preprint] 2026: 2026.04.13.718209. https://doi.org/10.64898/2026.04.13.718209.
49. **Wang L, Leite de Oliveira R, Wang C, *et al.*** High-throughput functional genetic and compound screens identify targets for senescence induction in cancer. Cell Rep 2017; **21** (3): 773–83. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.085.
50. **Niklasson M, Dalmo E, Segerman A, *et al.*** p21-dependent senescence induction by BMP4 renders glioblastoma cells vulnerable to senolytics. Int J Mol Sci 2025; **26** (9): 3974. https://doi.org/10.3390/ijms26093974.
51. **Vardon A, Haston S, Hamdi H, *et al.*** Navitoclax acts synergistically with irradiation to induce apoptosis in preclinical models of H3K27M-altered diffuse midline glioma. Sci Rep 2025; **15** (1): 45094. https://doi.org/10.1038/s41598-025-32676-6.
52. **Softah A, Alotaibi MR, Alhoshani AR, *et al.*** The combination of radiation with PARP inhibition enhances senescence and sensitivity to the senolytic, navitoclax, in triple negative breast tumor cells. Biomedicines 2023; **11** (11): 3066. https://doi.org/10.3390/biomedicines11113066.
53. **Alcon C, Kovatcheva M, Morales-Sánchez P, *et al.*** HRK downregulation and augmented BCL-xL binding to BAK confer apoptotic protection to therapy-induced senescent melanoma cells. Cell Death Differ 2025; **32** (4): 646–56. https://doi.org/10.1038/s41418-024-01417-z.
54. **Tsuji K, Kida Y, Koshikawa N, *et al.*** Suppression of non-small-cell lung cancer A549 tumor growth by an mtDNA mutation-targeting pyrrole-imidazole polyamide-triphenylphosphonium and a senolytic drug. Cancer Sci 2022; **113** (4): 1321–37. https://doi.org/10.1111/cas.15290.
55. **Troiani M, Colucci M, D'Ambrosio M, *et al.*** Single-cell transcriptomics identifies Mcl-1 as a target for senolytic therapy in cancer. Nat Commun 2022; **13** (1): 2177. https://doi.org/10.1038/s41467-022-29824-1.
56. **Ochiiwa H, Wakasa T, Kataoka Y, *et al.*** IAP antagonists selectively eliminate therapy-induced senescent cancer cells via TNFα-independent apoptosis. Cancer Sci 2026; **117** (4): 1043–56. https://doi.org/10.1111/cas.70329.
57. **Sallbach J, Woods M, Rasenberger B, *et al.*** The cell cycle inhibitor p21CIP1 is essential for irinotecan-induced senescence and plays a decisive role in re-sensitization of temozolomide-resistant glioblastoma cells to irinotecan. Biomed Pharmacother 2024; **181**: 117634. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117634.
58. **Wang C, Vegna S, Jin H, Benedict B, *et al.*** Inducing and exploiting vulnerabilities for the treatment of liver cancer. Nature 2019; **574** (7777): 268–72. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1607-3.
59. **Samaraweera L, Adomako A, Rodriguez-Gabin A, *et al.*** A novel indication for panobinostat as a senolytic drug in NSCLC and HNSCC. Sci Rep 2017; **7** (1): 1900. https://doi.org/10.1038/s41598-017-01964-1.
60. **Finnegan RM, Elshazly AM, Patel NH, *et al.*** The BET inhibitor/degrader ARV-825 prolongs the growth arrest response to Fulvestrant + Palbociclib and suppresses proliferative recovery in ER-positive breast cancer. Front Oncol 2023; **12**: 966441. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.966441.
61. **Le HH, Cinaroglu SS, Manalo EC, *et al.*** Molecular modelling of the FOXO4-TP53 interaction to design senolytic peptides for the elimination of senescent cancer cells. EBioMedicine 2021; **73**: 103646. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103646.
62. **Colucci M, Zumerle S, Bressan S, *et al.*** Retinoic acid receptor activation reprograms senescence response and enhances anti-tumor activity of natural killer cells. Cancer Cell 2024; **42** (4): 646–61.e9. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.02.004.
63. **Russo M, Moccia S, Luongo D, *et al.*** Senolytic flavonoids enhance type-I and type-II cell death in human radioresistant colon cancer cells through AMPK/MAPK pathway. Cancers (Basel) 2023; **15** (9): 2660. https://doi.org/10.3390/cancers15092660.
64. **Lewińska A, Przybylski P, Adamczyk-Grochala J, *et al.*** Senolysis-based elimination of chemotherapy-induced senescent breast cancer cells by quercetin derivative with blocked hydroxy groups. Cancers (Basel) 2022; **14** (3): 605. https://doi.org/10.3390/cancers14030605.

65. **Chen L, Guo J, Li F, *et al.*** FUCA2 Sustains AKT signaling and suppresses senescence by antagonizing FUT3-mediated ErbB3 fucosylation in lung adenocarcinoma. Adv Sci (Weinh) 2026; **13** (44): e23667. https://doi.org/10.1002/advs.202523667.
66. **Wang L, Jin H, Jochems F, *et al.*** cFLIP suppression and DR5 activation sensitize senescent cancer cells to senolysis. Nat Cancer 2022; **3** (11): 1284–99. https://doi.org/10.1038/s43018-022-00462-2.
67. **González-Gualda E, Pàez-Ribes M, Lozano-Torres B, *et al.*** Galacto-conjugation of Navitoclax as an efficient strategy to increase senolytic specificity and reduce platelet toxicity. Aging Cell 2020; **19** (4): e13142. https://doi.org/10.1111/acel.13142.
68. **Philchenkov A, Miura K.** The IAP protein family, SMAC mimetics and cancer treatment. Crit Rev Oncog 2016; **21** (3–4):185–202. https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2016017032.
69. **Colville A, Liu JY, Rodriguez-Mateo C, *et al.*** Death-seq identifies regulators of cell death and senolytic therapies. Cell Metab 2023; **35** (10): 1814–29.e6. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.08.008.
70. **Amor C, Feucht J, Leibold J, *et al.*** Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. Nature 2020; **583** (7814): 127–32. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2403-9.
71. **Zhang Z, Ho YJ, Fang X, *et al.*** A convergent uPAR-positive tumor ecosystem creates broad vulnerability to CAR T cell therapy. Cell 2026; **189** (10): 2898–917.e42. https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.03.002.
72. **Liu N, Wu J, Deng E, *et al.*** Immunotherapy and senolytics in head and neck squamous cell carcinoma: Phase 2 trial results. Nat Med 2025; **31** (9): 3047–61. https://doi.org/10.1038/s41591-025-03873-7.
73. **Acklin S, Zhang M, Du W, *et al.*** Depletion of senescent-like neuronal cells alleviates cisplatin-induced peripheral neuropathy in mice. Sci Rep 2020; **10** (1): 14170. https://doi.org/10.1038/s41598-020-71042-6.
74. **Lérida-Viso A, Fernández AE, Morellá-Aucejo Á, *et al.*** Pharmacological senolysis reduces doxorubicin-induced cardiotoxicity and improves cardiac function in mice. Pharmacol Res 2022; **183**: 106356. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106356.
75. **Kovacovicova K, Skolnaja M, Heinmaa M, *et al.*** Senolytic cocktail dasatinib+quercetin (D+Q) does not enhance the efficacy of senescence-inducing chemotherapy in liver cancer. Front Oncol 2018; **8**: 459. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00459.
76. **Li R, Wei Y, Xiong C, *et al.*** Targeted delivery of liposomal senolytics to alleviate cellular senescence-induced bone loss. Fundam Res 2024; **5** (4): 1429–39. https://doi.org/10.1016/j.fmre.2024.12.010.
77. **Philchenkov A, Dubrovska A.** Cancer stem cells as a therapeutic target: Current clinical development and future prospective. Stem Cells 2024; **42** (3): 173–99. https://doi.org/10.1093/stmcls/sxad092.
78. **Short S, Fielder E, Miwa S, *et al.*** Senolytics and senostatics as adjuvant tumour therapy. EBioMedicine 2019; **41**: 683–92. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.056.
79. **Czajkowski K, Herbet M, Murias M, *et al.*** Senolytics: Charting a new course or enhancing existing anti-tumor therapies? Cell Oncol (Dordr) 2025; **48** (2): 351–71. https://doi.org/10.1007/s13402-024-01018-5.

SENOLYSIS AS AN INNOVATIVE STRATEGY TO SELECTIVELY REMOVE SENESCENT CELLS

Part 1. Opportunities for using senolytics in cancer treatment

O.O. Philchenkov

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,
National Academy of Sciences of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

Current knowledge indicates that cellular senescence occurs not only during natural aging, but can also be induced by numerous stressful stimuli. The cell transition to a senescent state is characterized by a stable and prolonged arrest of the cell cycle, metabolic reprogramming, secretion of factors that affect adjacent or distant cells, and loss of sensitivity to mitogenic or apoptotic signals. Various cell types, including tumor cells, can acquire these characteristics. The accumulation of senescent tumor cells that survive antitumor therapy can contribute to drug resistance, chronic inflammation, the formation of new blood vessels that support tumor growth, the suppression of the antitumor immune response, and the formation of metastatic lesions. To counteract these effects of senescent tumor cells, a novel therapeutic approach based on the selective elimination of such cells, known as senolysis, has been proposed. This review critically analyzes current evidence on the types of cellular senescence, the mechanisms underlying their formation, and the major biomarkers of senescent cells. The review also examines the specific features of tumor cell senolysis and discusses the potential clinical use of senolytics in the combined treatment of cancer.

Keywords: premature senescence, therapy-induced cellular senescence, senolysis, senolytics, antitumor therapy, “one-two punch” strategy, immunosenolytics, preclinical studies, clinical findings.

Адреса для листування:
Фільченков О.О.
03022, Київ, вул. Васильківська 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: a.philch@gmail.com

Одержано: 21.08.2026
Рекомендовано до друку: 25.09.26
Підписано до друку: 02.11.2026