

УДК 577.24

SkQ1 КАК ИНСТРУМЕНТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПРОГРАММУ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ: ОПЫТ ИССЛЕДОВАНИЙ НА КРЫСАХ OXYS

Обзор

© 2022 Н.Г. Колосова^{1*}, О.С. Кожевникова¹, Н.А. Муралёва¹, Е.А. Рудницкая¹,
Ю.В. Румянцева¹, Н.А. Стефанова¹, Д.В. Телегина¹, М.А. Тюменцев¹, А.Ж. Фурсова^{1,2}

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН,
630090 Новосибирск, Россия; электронная почта: kolosova@bionet.nsc.ru

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,
630091 Новосибирск, Россия

Поступила в редакцию 28.09.2022

После доработки 06.10.2022

Принята к публикации 06.10.2022

Согласно концепции В.П. Скулачева и соавторов, старение живых организмов может рассматриваться как частный случай запрограммированной смерти организма – феноптоза, а тормозить как острый феноптоз, так и хронический – старение – способен митохондриальный антиоксидант SkQ1. Авторы концепции связывают эффекты SkQ1 с подавлением усиленной генерации активных форм кислорода, вырабатываемых митохондриями. Многочисленные исследования подтвердили способность SkQ1 тормозить проявления «здорового», или физиологического, старения. Согласно результатам наших исследований, особенно эффективно он подавляет программу генетически детерминированного преждевременного старения крыс OXYS – раннее развитие комплекса возраст-зависимых заболеваний: катаракты, ретинопатии, аналогичной возрастной макулярной дегенерации у людей, остеопороза и признаков болезни Альцгеймера. Преждевременное старение крыс OXYS связано с дисфункцией митохондрий, но при этом прямых ассоциаций с окислительным стрессом выявлено не было. Тем не менее SkQ1 способен предупреждать и/или подавлять развитие всех проявлений преждевременного старения крыс OXYS. Его эффекты обусловлены воздействием на активность многих сигнальных путей и процессов, но прежде всего – восстановлением структурно-функциональных параметров митохондрий. Можно полагать, что использование SkQ1 станет перспективной стратегией в профилактике ускоренного феноптоза – раннего развития комплекса возраст-зависимых заболеваний (мультиморбидности) у предрасположенных к нему людей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феноптоз, старение, митохондриальный антиоксидант SkQ1, преждевременно стареющие крысы OXYS.

DOI: 10.31857/S0320972522120119, **EDN:** NGVYTE

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие получен ряд новых аргументов в пользу того, что старение живых организмов может рассматриваться как частный случай запрограммированной смерти организма – феноптоза [1–3]. Авторы этой концепции утверждают, что подавлять как

острый феноптоз, так и хронический – старение – способен митохондриальный антиоксидант SkQ (пластохинонил-децилтрифенилфосфоний). Многочисленные исследования подтвердили, что SkQ1 может тормозить проявления «здорового», или физиологического старения, но, согласно нашим результатам, полученным на крысах OXYS, особенно эффек-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; БА – болезнь Альцгеймера; ВМД – возрастная макулярная дегенерация; РПЭ – ретинальный пигментный эпителий; Аβ – амилоид бета; GH – гормон роста; MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; PEDF – фактор пигментного эпителия; SkQ1 – пластохинонил-децилтрифенилфосфоний; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

* Адресат для корреспонденции.

тивно он подавляет программу генетически детерминированного синдрома преждевременного старения. Преждевременное старение проявляется развитием возраст-зависимых заболеваний в более раннем возрасте, в то время как их более позднее развитие становится основой успешного старения, долголетия. Как известно, неблагоприятные генетические варианты способствуют как более раннему старению, так и его множественным проявлениям – увеличению числа коморбидных состояний. Более 60% людей старше 65 лет страдают не одним, а несколькими заболеваниями [4], «набор» и возраст манифестации которых определяют генетические и экологические факторы, качество жизни, доступность медицины. Выяснение молекулярно-генетических предпосылок преждевременного старения и разработка надёжных способов его профилактики – основа увеличения здорового периода жизни людей. Результаты наших исследований на уникальной модели преждевременного старения – линии крыс OXYS – свидетельствуют о перспективности использования для профилактики преждевременного старения митохондриального антиоксиданта SkQ1.

Линия крыс OXYS (ИЦиГ СО РАН) была создана путём отбора чувствительных к катарактогенному эффекту галактозы крыс Вистар [5]. Только в пяти первых поколениях развитие катаракты вызывали обогащённой галактозой диетой, в дальнейшем отбор продолжался по ранней спонтанной катаракте, сцепленно с которой животные унаследовали синдром преждевременного старения, который проявляется ранним развитием фенотипа, сходного с гериатрическими заболеваниями человека [5–7]. Катаракта остаётся признаком, по которому контролируется состояние линии, при этом остальные признаки устойчиво проявляются спонтанно. У крыс OXYS на фоне умеренно повышенного кровяного давления [8] и ускоренной инволюции тимуса [9] уже в молодом возрасте, помимо катаракты, развиваются ретинопатия, по клиническим, морфологическим и молекулярным признакам аналогичная возрастной макулярной дегенерации (ВМД) у людей [10–11], остеопороз [12], саркопения [13], гипертрофическая кардиомиопатия [8] и ускоренное старение мозга с характерными для болезни Альцгеймера (БА) признаками [6]. Отсутствие мутаций в генах (*App*, *Psen1* и *Psen2*), специфичных для семейной формы этого заболевания, позволяет рассматривать крыс OXYS, как уникальную селекционную модель наиболее распространённой (>95% случаев) спорадической формы БА [7].

Все эти патологические состояния связывают с окислительным стрессом – нарушением баланса в системах генерации и детоксикации активных форм кислорода (АФК), но повышенный уровень окислительных повреждённых липидов, белков и ДНК регистрируется в тканях крыс OXYS позже, чем происходит манифестация признаков преждевременного старения [14]. Как наиболее вероятная причина преждевременного старения крыс OXYS рассматривается дисфункция митохондрий, выявленная сначала в печени [15], затем – в мышцах [13] и миокарде [16], а в последние годы – и в структурах мозга [17]. Установлено, что структурно-функциональные изменения митохондрий в структурах мозга крыс OXYS предшествуют и сопутствуют развитию характерных признаков БА, однако повышенная по сравнению с контролем генерация АФК митохондриями мозга была выявлена только у 20-дневных крыс OXYS – в период, когда эти признаки ещё не выражены [6, 17]. Отсутствие непосредственной связи между ранним развитием нейродегенеративных изменений и окислительным стрессом подтвердил и анализ транскриптомов сетчатки, коры мозга и гиппокампа крыс OXYS разного возраста [11, 18–20].

Представление о том, что митохондрии играют ключевую роль в старении и развитии связанных с ним заболеваний, было впервые сформулировано Harman [21] в рамках гипотезы митохондриальной свободнорадикальной теории старения, согласно которой старение обусловлено накоплением повреждений, вызванных образованием АФК. Однако в дальнейшем стало очевидным, что усиленная генерация АФК не является ни инициатором, ни основной причиной старения [22]. Более того, эпизодическое усиление митохондриями генерации АФК, играющих важную регуляторную роль, вызывает изменения, способные увеличить продолжительность жизни организма [23]. Также оказалось, что дисфункция митохондрий может способствовать старению независимо от образования АФК, что не только их метаболическая дисфункция, но и нарушения митохондриальной динамики и коммуникации с другими органеллами, в частности, с эндоплазматическим ретикуломом, также способствуют старению [24–27]. Примечательно, что у крыс OXYS в той или иной мере проявляются нарушения всех этих процессов, но наиболее ярким отличием от контрольных крыс Вистар становится уменьшение удельного количества митохондрий: в структурах мозга – в 1,5 раза в период активного развития признаков БА и вдвое – при выраженных нейродегенеративных

изменениях [17]. На связь преждевременного старения крыс OXYS с дисфункцией митохондрий указывает и то, что среди выявленных в их геноме однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), способных приводить к аномалиям в структуре и/или функциях белков и влиять на развитие их фенотипа, есть SNP в генах, ассоциированных с митохондриями [28, 29].

Таким образом, мы не выявили связи преждевременного старения крыс OXYS с окислительным стрессом. Но в то же время получили убедительные доказательства того, что SkQ1, эффекты которого его создатели связывают прежде всего с подавлением генерации АФК [2], существенно подавляет и/или замедляет развитие всех исследованных признаков преждевременного старения крыс OXYS. Важно, что антиоксидант в малых дозах проявляет не только профилактические, но и лечебные эффекты – способен в той или иной мере снижать выраженность уже развитых проявлений преждевременного старения крыс OXYS, тормозить их прогрессию.

СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ SkQ1

Очевидно, что при приёме SkQ1 с кормом он оказывает системное воздействие на организм. Одним из наиболее ярких изменений при старении не только иммунной системы, но и организма млекопитающих в целом является прогрессирующая инволюция тимуса, связанная с повышением восприимчивости к инфекциям, аутоиммунным заболеваниям и раку [30]. Как показали наши исследования, у крыс OXYS скорость возрастной инволюции тимуса существенно выше, чем у материнской линии – крыс Вистар [9]. Приём с пищей SkQ1 в низких дозах (250 нмоль/кг в день в возрасте от 1,5 до 14 мес.) подавлял возрастную инволюцию тимуса как у крыс Вистар, так и у крыс OXYS: сохранял общую массу и объём органа (объём коры и мозгового вещества тимуса, клеточность тимуса, количество и соотношение клеток CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ в нём). При этом эффект SkQ1 был более выраженным у крыс OXYS. Таким образом, SkQ1 замедляет связанные со старением изменения иммунной системы [9].

Уровень циркулирующего гормона роста (GH) наиболее высок в неонатальный период, затем он снижается, снова возрастает в период полового созревания и резко снижается у пожилых людей [31]. Его снижение при старении людей и грызунов коррелирует со снижением уровня в сыворотке крови анабо-

лического медиатора IGF-1 [32]. Как показали наши исследования, с возрастом уровни GH и IGF-1 закономерно снижаются у крыс обеих линий, но при этом, начиная с молодого возраста, уровень GH в сыворотке крови крыс OXYS ниже, чем у крыс Вистар, в то время как сниженный уровень IGF-1 выявляется в возрасте полутора лет и старше. Приём SkQ1 в возрасте 19–23 мес. не только остановил снижение, но и повысил уровни GH и IGF-1 выше тех, что были зарегистрированы у 19-месячных животных. Примечательно, что приём препарата сравнения – антиоксиданта N-ацетил-L-цистеина – оказался менее эффективным, несмотря на то что он принимался в 16 000 раз большей дозе [33]. Также SkQ1 замедлил возрастное снижение уровня лейкоцитов и дегидроэпиандростерона (DHEA) в крови животных. Известно, что соотношение GH/IGF-1 играет важную роль в старении мозга, и снижение с возрастом активности соматотропной оси влияет на функции мозга у пожилых людей [34]. Можно полагать, что с восстановлением соотношения GH/IGF-1 могут быть связаны системные эффекты SkQ1, в том числе на функции мозга и иммунную систему, развитие остеопороза и саркопении.

SkQ1 ПОДАВЛЯЕТ РАЗВИТИЕ КАТАРАКТЫ

Ранняя катаракта – базовый признак селекции крыс OXYS, отбор по которому привёл к развитию синдрома преждевременного старения. Изменения хрусталиков у крыс OXYS на развитых стадиях катаракты аналогичны тем, что наблюдают у людей с сенильной формой этого заболевания. Клиническая картина поражения хрусталиков в 80% случаев соответствует ядерной форме катаракты, у 20% животных помутнения различной интенсивности выявляли в заднекапсулярной и корковой областях [35]. Первые признаки нарушения прозрачности хрусталика появляются у 20–25% крыс OXYS к 1,5 мес., а в возрасте 3 мес. заболеваемость достигает 100%, при этом преобладает лёгкая форма катаракты [36–37]. С возрастом катаракта прогрессирует и достигает выраженных стадий к 12 мес. на фоне существенного нарушения организации капсулы и кортикальных волокон хрусталиков, снижения экспрессии малых белков теплового шока α A- и α B-кристаллинов, играющих центральную роль в поддержании прозрачности хрусталика [35, 37–38], а также триптофана и кинуренинов [39]. Кинуренин и его производные синтезируются из трипто-

фана и в хрусталиках млекопитающих выполняют роль фильтров, защищающих сетчатку и сам хрусталик от УФ-облучения. С возрастом содержание и триптофана, и кинуренинов в хрусталике снижается, но наиболее существенно – при развитии катаракты [40].

Профилактический приём SkQ1 с кормом с 1,5 мес. дозозависимо влиял на развитие катаракты, при этом в дозе 250 нмоль/кг массы тела практически полностью предупреждал нарушения прозрачности хрусталиков вплоть до 2-летнего возраста [41–43]. Для профилактики и лечения катаракты и других заболеваний глаз принципиально важно, чтобы антиоксидант оказался эффективным в форме глазных капель. Исследование механизмов их терапевтического эффекта показали, что приём SkQ1 в форме капель полностью предотвращает прогрессию катаракты у крыс OXYS с уже выраженными изменениями хрусталиков, а у части животных – снижает выраженность патологических изменений. Согласно результатам световой и электронной микроскопии, SkQ1 ослаблял характерные для катаракты изменения в капсуле хрусталика и эпителиальных клетках, уменьшал нарушения гексагональной геометрии упаковки волокон хрусталика и улучшал ультраструктуру эпителиальных клеток. При этом SkQ1 усилил экспрессию генов кристаллинов *Cryaa* и *Cryab* и повысил уровень белка α B-кристаллина в хрусталиках крыс OXYS до уровня контрольных крыс Вистар, а также повысил в них содержание триптофана и кинуренина [38–39]. Результаты наших исследований на крысах OXYS легли в основу создания препарата «Визамитин», который успешно применяется для лечения синдрома сухого глаза [44] и рекомендуется для замедления прогрессирования возрастной катаракты [https://www.vidal.ru/drugs/visomitin__37882].

SkQ1 ТОРМОЗИТ РАЗВИТИЕ РЕТИНОПАТИИ, АНАЛОГИЧНОЙ ВМД У ЛЮДЕЙ

Параллельно с катарактой у крыс OXYS развивается ретинопатия, аналогичная ВМД – комплексному нейродегенеративному заболеванию, которое становится основной причиной необратимой потери зрения людьми старше 60 лет [45]. По клиническим проявлениям, выделяют «сухую» и «влажную» формы ВМД [46]. Эффективных способов лечения и профилактики «сухой» формы ВМД не существует, в то время как при отсутствии

методов профилактики «влажной» ВМД внедрение в практику ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов VEGF коренным образом изменило результаты её лечения [47]. В основе патогенеза ВМД лежат характерные для старения структурно-функциональные изменения сетчатки, механизмы перехода которых в патологический процесс остаются неясными. Важную роль в патогенезе ВМД отводят окислительному стрессу и воспалению, однако эффективность антиоксидантов не только в лечении, но и в профилактике заболевания остаётся спорной [48, 49].

Уже к возрасту ~3–4 мес. у 100% крыс OXYS развиваются клинические проявления ретинопатии на фоне структурно-функциональных изменений клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и нарушения хориоидальной микроциркуляции [10, 50]. Патологические изменения в РПЭ проявляются как избыточное накопление в нём амилоида бета ($A\beta$) и липофусцина, а также нарушения морфологии клеток: увеличение доли многоядерных клеток, нарушение их гексагональной формы и гипертрофия, реактивный глиоз [51]. Развитие этих аномалий у крыс OXYS с возрастом сопровождается значительным уменьшением толщины слоя фоторецепторных клеток и уменьшением числа ядер фоторецепторных клеток в наружном ядерном слое, особенно в центре сетчатки [11, 51–52]. На молекулярном уровне развитие и прогрессия признаков ВМД у крыс OXYS сопровождалась нарушением нейротрофического обеспечения сетчатки [53], изменением метаболизма глутамата и ГАМК [54], дисфункцией аутофагии [55] и увеличением экспрессии маркеров программируемого некроза [56]. Согласно нашим данным, ретинопатия у крыс OXYS соответствует «сухой» или атрофической форме ВМД. При этом, как и у людей, у части (~10–20%) крыс OXYS с возрастом развивается неоваскуляризация.

Мы показали, что приём SkQ1 как с кормом, так и в каплях способен предотвращать развитие, а также подавлять прогрессию и, в определённой степени, вызывать регресс уже выраженных признаков ретинопатии у крыс OXYS [41–42, 55, 57]. Важно, что при этом SkQ1 оказывает модулирующее воздействие на экспрессию генов – ключевых регуляторов ангиогенеза: фактора роста пигментного эпителия *VEGF* и его антагониста – фактора пигментного эпителия *PEDF* (Pigment epithelium-derived factor) – в сетчатке крыс OXYS. При профилактическом приёме SkQ1 его эффект был связан с повышением мРНК гена *VEGF* и его белкового продукта в сетчатке молодых крыс OXYS

до уровня, выявляемого у крыс Вистар, при отсутствии изменений экспрессии *PEDF*. Напротив, лечение каплями SkQ1 вызывало снижение уровня мРНК и белка VEGF и повышение уровня мРНК гена *PEDF* у крыс OXYS среднего возраста с выраженными признаками ВМД, в то время как у одновозрастных крыс Вистар изменения экспрессии этих генов были обратными [11, 58]. В случае приёма SkQ1 с кормом (в возрасте 12–18 мес.) его эффекты были связаны с активацией процесса аутофагии в сетчатке, на что указывает снижение содержания в ней мультифункционального адапторного белка p62/Sqstm1 и повышение уровня мРНК гена *Beclin1* [52]. Примечательно, что мы не выявили влияния SkQ1 на систему глутамат/ГАМК, активность которой изменена у крыс OXYS. В то же время мы обнаружили, что приём SkQ1 в течение полугода вызывал значительные изменения системы глутамат/ГАМК в сетчатке крыс Вистар: снижение уровня глутаминсинтетазы, GLAST и GABAAR1 и повышение уровня глутаминазы, что указывает на увеличение содержания глутамата в синаптической щели, которое является одним из признаков усиления глиоза [54]. При этом, согласно результатам ультраструктурных и морфологических исследований, в сетчатке крыс OXYS SkQ1 предупреждает и/или подавляет накопление липофусциновых гранул, Аβ, атрофические изменения структуры клеток РПЭ и их формы, препятствует нарушениям микроциркуляции [57, 59, 60].

Принципиально важно, что эффект длительного профилактического приёма SkQ1 с кормом (с 1,5 до 22 мес.) был связан с подавлением в сетчатке активности сигнального пути mTOR [61], который функционирует как сенсор уровня питательных веществ и энергии в клетке и, интегрируя множество сигнальных путей, контролирует продолжительность жизни. Подавление активности mTOR, как известно, в настоящее время является единственной стратегией, которая продемонстрировала способность увеличивать продолжительность жизни во всех протестированных экспериментальных животных моделях [62].

ВЛИЯНИЕ SkQ1 НА РАЗВИТИЕ ПРИЗНАКОВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ЕГО ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Параллельно с ранними нейродегенеративными изменениями в сетчатке у крыс OXYS спонтанно происходят нейродегенеративные процессы в мозге — развиваются все ключевые

патогенетические и «клинические» признаки БА. Их последовательность: дисфункция митохондрий, гиперфосфорилирование таубелка, нарушение длительной посттетанической потенциации, синаптическая недостаточность, деструктивные изменения нейронов, нарушения поведения и снижение когнитивных функций на ранних стадиях и их прогрессия на фоне повышения уровня APP, усиленного накопления Аβ и образования амилоидных бляшек в мозге, — соответствует современным представлениям о патогенезе спорадической формы этого заболевания у людей. Результаты исследований особенностей развития признаков БА у крыс OXYS свидетельствуют в пользу справедливости гипотезы «митохондриального каскада», согласно которой роль ведущего звена в запуске порочного круга нейродегенерации при БА принадлежит митохондриальной дисфункции [63]. Мы показали, что уже на доклинической стадии развития признаков БА, в возрасте 20 дней, у крыс OXYS наблюдаются структурно-функциональные изменения митохондрий в нейронах гиппокампа и коры мозга, которые в дальнейшем нарастают при манифестации признаков заболевания (3–5 мес.) и их прогрессии (12–18 мес. и старше). Уже в возрасте 20 дней в митохондриях гиппокампа и коры мозга крыс OXYS наблюдается снижение активности комплекса IV дыхательной цепи, характерное для митохондрий мозга пациентов с БА, изменения митохондриальной динамики и нарастающие в дальнейшем признаки нарушения аксонального транспорта, которым отводится критическая роль в патогенезе заболевания. Манифестация и прогрессия признаков БА у крыс OXYS происходят на фоне нарастающей дисфункции и значительного снижения удельного количества митохондрий в нейронах гиппокампа и коры мозга [17, 64–65]. Закономерно, что в основе выявленных структурно-функциональных изменений митохондрий у крыс OXYS лежат изменения экспрессии связанных с ними генов. Как показал анализ транскриптома коры мозга крыс OXYS (данных RNA-seq) [20], экспрессия ассоциированных с митохондриями генов изменена в коре мозга крыс OXYS уже в возрасте 20 дней (в «доклинический» период развития признаков БА), изменения нарастают при манифестации и по мере прогрессии признаков заболевания. На всех стадиях развития заболевания изменения экспрессии генов были также связаны с нейропластичностью, каталитической активностью, липидными и иммунными процессами. Сравнение изменений транскриптомов коры мозга крыс OXYS

с выраженными нейродегенеративными изменениями и пациентов с БА выявило значительное сходство: они были связаны, прежде всего, с функциями митохондрий, иммунной, эндокринной и кровеносной системами, передачей сигнала, нейрональными и синаптическими процессами, гипоксией и апоптозом [19].

Как показали наши исследования, приём SkQ1 с кормом, начатый в любом возрасте, влияет на развитие признаков БА у крыс OXYS. Его включение в рацион с «доклинической» стадии – с возраста 1,5 мес. – предупреждал и/или замедлял поведенческие проявления ускоренного старения мозга и дефицит пространственной памяти, патологическое накопление A β и гиперфосфорилирование тау-белка вплоть до возраста 23 мес. [6]. Приём SkQ1, начатый на стадии заболевания, которую мы можем определить, как аналог фазы преддеменции у людей с БА (в возрасте 12–18 мес.), существенно тормозил прогрессию признаков заболевания у крыс OXYS. SkQ1 предупреждал потерю нейронов и повреждение синапсов, усиливал нейротрофическое обеспечение и снижал уровни пептида A β (1–42) и гиперфосфорилирование тау-белка в гиппокампе и коре мозга крыс OXYS и, как следствие, улучшал способность к обучению и память [64]. Более того, мы показали, что SkQ1 может смягчать некоторые проявления БА-подобной патологии у крыс OXYS даже на стадии выраженных нейродегенеративных изменений: его приём в возрасте 19–24 мес. активизировал поведение как крыс OXYS, так и контрольных крыс Вистар и снижал у них уровень A β (1–42) и A β (1–40) в гиппокампе и коре мозга [65]. Принципиально важно, что, независимо от того, в каком возрасте был начат приём SkQ1, его нейропротекторные эффекты всегда были связаны с восстановлением и/или улучшением структурно-функциональных параметров митохондрий. При этом очевидно, что влияние SkQ1 на митохондриальный аппарат при его приёме с пищей не ограничивалось мозгом и было системным. Это подтвердили результаты исследования его воздействия на нарастающие с возрастом деструктивные изменения митохондрий в мышечной ткани и слёзной железе животных [13, 66].

Определить метаболические пути, изменения активности которых лежат в основе нейропротекторных эффектов SkQ1, выявить молекулярные мишени его действия позволяют исследования транскриптома. Мы исследовали влияние 6-месячного приёма антиоксиданта (в возрасте 12–18 мес.) на транскрипционный профиль гиппокампа жи-

вотных методами полногеномного секвенирования РНК (RNA-seq) [20]. Приём SkQ1 вдвое снизил количество генов, экспрессия которых различалась у крыс OXYS и контрольных крыс Вистар. Важно, что 10,5% из всех 1159 дифференциально экспрессирующихся у контрольных крыс OXYS генов было связано с митохондриальной функцией, а приём SkQ1 устранял различия в экспрессии 76% из них (93 из 122). Нейропротекторный эффект SkQ1 был связан с нормализацией активности многих сигнальных путей и внутриклеточных процессов, прежде всего – тех, с изменениями активности которых связана прогрессия признаков БА у крыс OXYS: активности MAPK-, кальций-, инсулин-, VEGF- и нейротрофин-зависимых путей, иммунных и цереброваскулярных процессов, катаболизма, деградациии и апоптоза.

В результате мы подтвердили, что развитие БА-подобной патологии у крыс OXYS связано с митохондриальной дисфункцией, но при этом не выявили очевидных признаков окислительного стресса – изменений в уровне экспрессии генов, продукты которых непосредственно вовлечены в процессы редокс-регуляции. В то же время не вызывает сомнений, что в основе эффектов SkQ1 лежит нормализация внутриклеточных процессов и функционирования многих сигнальных путей, в том числе – редокс-зависимых. Среди них – сигнальные пути митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs), которые передают от плазматической мембраны к ядру внеклеточные сигналы, в том числе – провоспалительных цитокинов и АФК [67]. Известно, что в мозге пациентов с БА активность p38 MAPK-пути повышена, и, как полагают, это повышение вносит существенный вклад в патогенез заболевания [68]. Закономерно, что подавление активности этого сигнального пути рассматривается как многообещающая стратегия в лечении БА [69]. В мозге крыс OXYS изменения активности p38 MAPK-пути регистрируются уже в раннем возрасте, до клинических проявлений БА-подобной патологии [70]. В гиппокампе полугодовалых крыс OXYS с выраженными признаками заболевания изменена экспрессия 12 из 14 генов, вовлечённых в сигнальный путь p38 MAPK, а приём SkQ1 нормализует её. О том, что нейропротекторные эффекты SkQ1 связаны с подавлением активности сигнального пути p38 MAPK, свидетельствует также снижение в гиппокампе крыс OXYS фосфорилирования промежуточных киназ (p38 MAPK и MK2) и нижестоящего белка α B-кристаллина [71].

На всех стадиях развития БА у людей выявляется увеличение активности других предста-

вителей семейства MAPK – ERK1 и ERK2 [72]. Сигнальный путь ERK1/2 участвует в регуляции дифференцировки, созревания и миграции клеток, тем самым способствуя формированию их фенотипа. Он вовлечён в регуляцию нейрогенеза как при формировании мозга, так и во взрослом организме [73], активно участвует в синаптогенезе и в изменениях, связанных с пластичностью нейронов, в том числе – с процессами обучения и памяти [73]. Патологические отложения в головном мозге тау-белка и Аβ при БА являются цитозольными мишенями ERK, взаимодействуя с которыми они принимают участие в формировании патологических признаков и нейродегенерации [72, 74]. Как показали наши исследования, прогрессия признаков БА у крыс OXYS происходит на фоне изменения экспрессии 9 генов, продукты которых являются компонентами сигнального пути ERK1/2, при этом приём SkQ1 нормализует экспрессию 8 из них. Кроме того, мы показали, что SkQ1 подавляет активность сигнального пути MEK1/2–ERK1/2, снижая фосфорилирование киназ ERK1/2, MEK1 и MEK2 [75].

В последние годы растёт количество аргументов в пользу того, что в патогенезе наиболее распространённой спорадической формы БА значительную роль играют нарастающие с возрастом изменения глиии – астроцитов и микроглии, которые выявляет анализ посмертных тканей пациентов с выраженной стадией заболевания [76, 77]. По данным одних авторов, активация глиии может предотвращать прогрессирование БА, опосредуя клиренс Аβ, в то время как другие исследования показали, что изменённая или аномальная активация глиии может усиливать образование Аβ и провоспалительных цитокинов в головном мозге [78]. У крыс OXYS развитие признаков БА происходит в условиях пониженной интенсивности нейрогенеза гиппокампа на фоне снижения в нейрогенной нише плотности астроцитов – при недостаточной астроцитарной поддержке нейронов, в то время как прогрессия заболевания – на фоне реактивного астроглиоза и активации микроглиии в гиппокампе [79, 80]. Приём SkQ1 в возрасте 12–18 мес. не повлиял на нейрогенез, но при этом снизил проявление



Схематическое изображение влияния SkQ1 на проявления преждевременного старения крыс OXYS. Приём SkQ1 предупреждает и/или подавляет развитие катаракты [41–44]; ретинопатии, аналогичной ВМД [11, 41–42, 55, 57–60]; остеопороза [41]; ускоренной инволюции тимуса [9]; саркопении [13]; ускоренного старения мозга с характерными для БА признаками [63, 64, 80–81]

ния астроглиоза и, как показал клеткоспецифичный анализ транскриптома гиппокампа, в значительной степени нормализовал профиль экспрессии генов, высокоспецифичных для астроцитов и микроглии [81]. Можно полагать, что снижение уровня A β (1–42), а также уровня и степени гиперфосфорилирования тау-белка в гиппокампе крыс OXYS могло быть связано с изменением экспрессии генов *Egr1*, *Egr2* и *Nab2* в клетках микроглии и активацией в них фагоцитоза [20]. Наблюдавшийся при этом сдвиг соотношения плотности покоящейся/активированной микроглии в направлении преобладания покоящихся клеток демонстрирует нам противовоспалительный эффект SkQ1, с которым может быть связана его способность предотвращать гибель нейронов и повреждение синапсов, усиливать нейротрофическое обеспечение и снижать уровни белка A β и гиперфосфорилирование тау-белка в гиппокампе крыс OXYS [64]. В то же время в гиппокампе, как и в сетчатке крыс Вистар, получавших SkQ1 в течение полугода, были выявлены признаки усиления глиоза [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассматривая митохондриальный антиоксидант SkQ1 как инструмент борьбы с программой старения, авторы концепции связывают его эффекты с подавлением «медленного отравления организма активными формами кислорода, вырабатываемыми митохондриями» [1–3]. Если рассматривать старение как медленный или хронический феноптоз, то преждевременное старение – раннее развитие комплекса возраст-зависимых заболеваний (мультиморбидности) – может быть определено как уско-

ренный феноптоз. Наши исследования показали, что преждевременное старение крыс OXYS связано с дисфункцией митохондрий, но при этом прямых ассоциаций с окислительным стрессом выявить не удалось. Тем не менее SkQ1 способен предупреждать и/или подавлять развитие всех проявлений генетически детерминированного преждевременного старения крыс OXYS (рисунок). Его эффекты обусловлены воздействием на активность многих сигнальных путей и процессов, но прежде всего – восстановлением структурно-функциональных параметров митохондрий. Таким образом, SkQ1 эффективно подавляет программу генетически детерминированного преждевременного старения крыс OXYS, а его использование для профилактики возраст-зависимых заболеваний у людей, склонных к их раннему развитию, может стать перспективной стратегией. В то же время нами получен ряд результатов, которые указывают на то, что мы ещё далеки от ответа на вопрос о том, в каких дозах и с какого возраста целесообразно назначать SkQ1 для профилактики «здорового», или физиологического, старения.

Вклад авторов. Н.Г. Колосова – концепция и руководство работой, подготовка обзора; все остальные авторы – равный вклад в исследования процессов преждевременного старения крыс OXYS и влияния на них SkQ1.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Бюджетного проекта № FWNR-2022-0016.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skulachev, V. P. (2012) What is “phenoptosis” and how to fight it? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 689-706, doi: 10.1134/S0006297912070012.
2. Skulachev, M. V., and Skulachev, V. P. (2017) Programmed aging of mammals: proof of concept and prospects of biochemical approaches for anti-aging therapy, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1403-1422, doi: 10.1134/S000629791712001X.
3. Skulachev, V. P., Holtze, S., Vyssokikh, M. Y., Bakeeva, L. E., Skulachev, M. V., et al. (2017) Neoteny, prolongation of youth: from naked mole rats to “Naked Apes” (Humans), *Physiol. Rev.*, **97**, 699-720, doi: 10.1152/physrev.00040.2015.
4. Figueira, I., Fernandes, A., Mladenovic Djordjevic, A., Lopez-Contreras, A., Henriques, C. M., et al. (2016) Interventions for age-related diseases: shifting the paradigm, *Mech. Ageing Dev.*, **160**, 69-92, doi: 10.1016/j.mad.2016.09.009.
5. Kolosova, N. G., Stefanova, N. A., Korbolina, E. E., Fursova, A. Zh., and Kozhevnikova, O. S. (2014) Senescence-accelerated OXYS rats: A genetic model of premature aging and age-related diseases, *Adv. Gerontol.*, **4**, 294-298, doi: 10.1134/S2079057014040146.
6. Stefanova, N. A., Kozhevnikova, O. S., Vitovtov, A. O., Maksimova, K. Y., Logvinov, S. V., et al. (2014) Senescence-accelerated OXYS rats: a model of age-

- related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer's disease, *Cell Cycle*, **13**, 898-909, doi: 10.4161/cc.28255.
7. Stefanova, N. A., Muraleva, N. A., Korbolina, E. E., Kiseleva, E., Maksimova, K. Y., et al. (2015) Amyloid accumulation is a late event in sporadic Alzheimer's disease-like pathology in nontransgenic rats, *Oncotarget*, **6**, 1396-1413, doi: 10.18632/oncotarget.2751.
 8. Muraleva, N. A., Devyatkin, V. A., and Kolosova, N. G. (2017) Phosphorylation of α B-crystallin in the myocardium: analysis of relations with aging and cardiomyopathy, *Exp. Gerontol.*, **95**, 26-33, doi: 10.1016/j.exger.2017.05.009.
 9. Obukhova, L. A., Skulachev, V. P., and Kolosova, N. G. (2009) Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 inhibits age-dependent involution of the thymus in normal and senescence-prone rats, *Aging*, **1**, 389-401, doi: 10.18632/aging.100043.
 10. Zhdankina, A. A., Fursova, A., Logvinov, S. V., and Kolosova, N. G. (2008) Clinical and morphological characteristics of chorioretinal degeneration in early aging OXYS rats, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **146**, 455-458, doi: 10.1007/s10517-009-0298-4.
 11. Kozhevnikova, O. S., Korbolina, E. E., Ershov, N. I., and Kolosova, N. G. (2013) Rat retinal transcriptome: effects of aging and AMD-like retinopathy, *Cell Cycle*, **12**, 1745-1761, doi: 10.4161/cc.24825.
 12. Muraleva, N. A., Ofitserov, E. N., Tikhonov, V. P., and Kolosova, N. G. (2012) Efficacy of glucosamine alendronate alone and in combination with dihydroquercetin for treatment of osteoporosis in animal model, *Ind. J. Med. Res.*, **135**, 221-227.
 13. Vays, V. B., Eldarov, C. M., Vangely, I. M., Kolosova, N. G., Bakeeva, L. E., et al. (2014) Antioxidant SkQ1 delays sarcopenia-associated damage of mitochondrial ultrastructure, *Aging*, **6**, 140-148, doi: 10.18632/aging.100636.
 14. Kolosova, N. G., Shcheglova, T. V., Sergeeva, S. V., and Loskutova, L. V. (2006) Long-term antioxidant supplementation attenuates oxidative stress markers and cognitive deficits in senescent-accelerated OXYS rats, *Neurobiol. Aging*, **27**, 1289-1297, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.022.
 15. Kolosova, N. G., Aidagulova, S. V., Nepomnyashchikh, G. I., Shabalina, I. G., and Shalbueva, N. I. (2001) Dynamics of structural and functional changes in hepatocyte mitochondria of senescence-accelerated OXYS rats, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **132**, 814-819, doi: 10.1023/a:1013014919721.
 16. El'darov, C., Vays, V. B., Vangeli, I. M., Kolosova, N. G., and Bakeeva, L. E. (2015) Morphometric examination of mitochondrial ultrastructure in aging cardiomyocytes, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 604-609, doi: 10.1134/S0006297915050132.
 17. Tyumentsev, M. A., Stefanova, N. A., Muraleva, N. A., Rumyantseva, Y. V., Kiseleva, E., et al. (2018) Mitochondrial dysfunction as a predictor and driver of Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats, *J. Alzheimer's Dis.*, **63**, 1075-1088, doi: 10.3233/JAD-180065.
 18. Telegina, D. V., Korbolina, E. E., Ershov, N. I., Kolosova, N. G., and Kozhevnikova, O. S. (2015) Identification of functional networks associated with cell death in the retina of OXYS rats during the development of retinopathy, *Cell Cycle*, **14**, 3544-3556, doi: 10.1080/15384101.2015.1080399.
 19. Stefanova, N. A., Ershov, N. I., Maksimova, K. Y., Muraleva, N. A., Tyumentsev, M. A., et al. (2019) The rat prefrontal-cortex transcriptome: effects of aging and sporadic Alzheimer's disease-like pathology, *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **74**, 33-43, doi: 10.1093/gerona/ply198.
 20. Stefanova, N. A., Ershov, N. I., and Kolosova, N. G. (2019) Suppression of Alzheimer's disease-like pathology progression by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1: a transcriptome profiling study, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2019**, 3984906, doi: 10.1155/2019/3984906.
 21. Harman, D. (2009) Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009, *Biogerontology*, **10**, 773-781, doi: 10.1007/s10522-009-9234-2.
 22. Payne, B. A., and Chinnery, P. F. (2015) Mitochondrial dysfunction in aging: much progress but many unresolved questions, *Biochim. Biophys. Acta*, **1847**, 1347-1353, doi: 10.1016/j.bbabi.2015.05.022.
 23. Ristow, M., and Schmeisser, K. (2014) Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS), *Dose Response*, **12**, 288-341, doi: 10.2203/dose-response.13-035.Ristow.
 24. Correia-Melo, C., and Passos, J. F. (2015) Mitochondria: Are they causal players in cellular senescence? *Biochim. Biophys. Acta*, **1847**, 1373-1379, doi: 10.1016/j.bbabi.2015.05.017.
 25. Gonzalez-Freire, M., de Cabo, R., Bernier, M., Sollott, S. J., Fabbri, E., et al. (2015) Reconsidering the role of mitochondria in aging, *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **70**, 1334-1342, doi: 10.1093/gerona/glv070.
 26. Ziegler, D. V., Wiley, C. D., and Velarde, M. C. (2015) Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging, *Aging Cell*, **14**, 1-7, doi: 10.1111/acer.12287.
 27. Tong, Y., Zhang, Z., and Wang, S. (2022) Role of mitochondria in retinal pigment epithelial aging and degeneration, *Front. Aging*, **3**, 926627, doi: 10.3389/fragi.2022.926627.
 28. Devyatkin, V. A., Redina, O. E., Kolosova, N. G., and Muraleva, N. A. (2020) Single-nucleotide polymorphisms associated with the senescence-accelerated phenotype of OXYS rats: a focus on Alzheimer's disease-like and age-related-macular-degeneration-like pathologies, *J. Alzheimer's Dis.*, **73**, 1167-1183, doi: 10.3233/JAD-190956.
 29. Devyatkin, V. A., Muraleva, N. A., and Kolosova, N. G. (2020) Identification of single-nucleotide poly-

- morphisms in mitochondria-associated genes capable of affecting the development of hypertrophic cardiomyopathy in senescence-accelerated OXYS rats, *Adv. Gerontol.*, **10**, 121-127, doi: 10.1134/S2079057020020058.
30. Liang, Z., Dong, X., Zhang, Z., Zhang, Q., and Zhao, Y. (2022) Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact, *Aging Cell*, **21**, e13671, doi: 10.1111/acel.13671.
31. Caputo, M., Pigni, S., Agosti, E., Daffara, T., Ferrero, A., et al. (2021) Regulation of GH and GH signaling by nutrients, *Cells*, **10**, 1376, doi: 10.3390/cells10061376.
32. Bartke, A., Sun, L. Y., and Longo, V. (2013) Somatotrophic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity, *Physiol. Rev.*, **93**, 571-598, doi: 10.1152/physrev.00006.2012.
33. Kolosova, N. G., Stefanova, N. A., Muraleva, N. A., and Skulachev, V. P. (2012) The mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 but not N-acetylcysteine reverses aging-related biomarkers in rats, *Aging*, **4**, 686-694, doi: 10.18632/aging.100493.
34. Sáez, J. M. (2012) Possible usefulness of growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in Alzheimer's disease treatment, *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, **12**, 274-286, doi: 10.2174/187153012802002857.
35. Румянцева Ю. В., Фурсова А. Ж., Рябчикова Е. И., Колосова Н. Г. (2014) Развитие в онтогенезе преждевременно стареющих крыс OXYS катаракты – базового признака их селекции, *Успехи геронтологии*, **27**, 637-644.
36. Kolosova, N. G., Lebedev, P. A., Aidagulova, S. V., and Morozkova, T. S. (2003) OXYS rats as a model of senile cataract, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **136**, 415-419, doi: 10.1023/b:bebm.0000010967.24302.78.
37. Rumyantseva, Y. V., Fursova, A., Fedoseeva, L. A., and Kolosova, N. G. (2008) Changes in physicochemical parameters and alpha-crystallin expression in the lens during cataract development in OXYS rats, *Biochemistry (Moscow)*, **73**, 1176-1182, doi: 10.1134/s0006297908110023.
38. Rumyantseva, Y. V., Ryabchikova, E. I., Fursova, A. Z., and Kolosova, N. G. (2015) Ameliorative effects of SkQ1 eye drops on cataractogenesis in senescence-accelerated OXYS rats, *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **253**, 237-248, doi: 10.1007/s00417-014-2806-0.
39. Snytnikova, O. A., Tsentalovich, Y. P., Stefanova, N. A., Fursova, A., Kaptein, R., et al. (2012) The therapeutic effect of mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 and *Cistanche deserticola* is associated with increased levels of tryptophan and kynurenine in the rat lens, *Doklady. Biochem. Biophys.*, **447**, 300-303, doi: 10.1134/S1607672912060087.
40. Demarais, N. J., Donaldson, P. J., and Grey, A. C. (2019) Age-related spatial differences of human lens UV filters revealed by negative ion mode MALDI imaging mass spectrometry, *Exp. Eye Res.*, **184**, 146-151, doi: 10.1016/j.exer.2019.04.016.
41. Neroev, V. V., Archipova, M. M., Bakeeva, L. E., Fursova, A., Grigorian, E. N., Grishanova, A. Y., et al. (2008) Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 4. Age-related eye disease. SkQ1 returns vision to blind animals, *Biochemistry (Moscow)*, **73**, 1317-1328, doi: 10.1134/s0006297908120043.
42. Skulachev, V. P., Anisimov, V. N., Antonenko, Y. N., Bakeeva, L. E., Chernyak, B. V., et al. (2009) An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach, *Biochim. Biophys. Acta*, **1787**, 437-461, doi: 10.1016/j.bbabi.2008.12.008.
43. Skulachev, M. V., Antonenko, Y. N., Anisimov, V. N., Chernyak, B. V., Cherepanov, D. A., et al. (2011) Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies, *Curr. Drug Targets*, **12**, 800-826, doi: 10.2174/138945011795528859.
44. Petrov, A., Perekhvatovala, N., Skulachev, M., Stein, L., and Ousler, G. (2016) SkQ1 ophthalmic solution for dry eye treatment: results of a phase 2 safety and efficacy clinical study in the environment and during challenge in the controlled adverse environment model, *Adv. Ther.*, **33**, 96-115, doi: 10.1007/s12325-015-0274-5.
45. Blasiak, J., Sobczuk, P., Pawlowska, E., and Kaarniranta, K. (2022) Interplay between aging and other factors of the pathogenesis of age-related macular degeneration, *Ageing Res. Rev.*, **81**, 101735, doi: 10.1016/j.arr.2022.101735.
46. Jager, R. D., Mieler, W. F., and Miller, J. W. (2008) Age-related macular degeneration, *New Engl. J. Med.*, **358**, 2606-2617, doi: 10.1056/NEJMra0801537.
47. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin, D. F., Maguire, M. G., Fine, S. L., Ying, G. S., Jaffe, G. J., et al. (2012) Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results, *Ophthalmology*, **119**, 1388-1398, doi: 10.1016/j.optha.2012.03.053.
48. Camelo, S., Latil, M., Veillet, S., Dilda, P. J., and Lafont, R. (2020) Beyond AREDS formulations, what is next for intermediate age-related macular degeneration (iAMD) treatment? Potential benefits of antioxidant and anti-inflammatory apocarotenoids as neuroprotectors, *Oxid. Med. Cell. Longev*, **2020**, 4984927, doi: 10.1155/2020/4984927.
49. Wang, S., and Tang, Y. J. (2021) Sulforaphane ameliorates amyloid- β -induced inflammatory injury by suppressing the PARP1/SIRT1 pathway in retinal pigment epithelial cells, *Bioengineered*, **12**, 7079-7089, doi: 10.1080/21655979.2021.1976503.
50. Kolosova, N. G., Muraleva, N. A., Zhdankina, A. A., Stefanova, N. A., Fursova, A. Z., et al. (2012) Prevention of age-related macular degeneration-like

- retinopathy by rapamycin in rats, *Am. J. Pathol.*, **181**, 472-477, doi: 10.1016/j.ajpath.2012.04.018.
51. Telegina, D. V., Kozhevnikova, O. S., Bayborodin, S. I., and Kolosova, N. G. (2017) Contributions of age-related alterations of the retinal pigment epithelium and of glia to the AMD-like pathology in OXYS rats, *Sci. Rep.*, **7**, 41533, doi: 10.1038/srep41533.
 52. Telegina, D. V., Kozhevnikova, O. S., Fursova, A. Z., and Kolosova, N. G. (2020) Autophagy as a target for the retinoprotective effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1, *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 1640-1649, doi: 10.1134/S0006297920120159.
 53. Telegina, D. V., Kolosova, N. G., and Kozhevnikova, O. S. (2019) Immunohistochemical localization of NGF, BDNF, and their receptors in a normal and AMD-like rat retina, *BMC Med. Genomics*, **12 (Suppl 2)**, 48, doi: 10.1186/s12920-019-0493-8.
 54. Kozhevnikova, O. S., Telegina, D. V., Tyumentsev, M. A., and Kolosova, N. G. (2019) Disruptions of autophagy in the rat retina with age during the development of age-related-macular-degeneration-like retinopathy, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 4804, doi: 10.3390/ijms20194804.
 55. Telegina, D. V., Antonenko, A. K., Fursova, A. Z., and Kolosova, N. G. (2022) The glutamate/GABA system in the retina of male rats: effects of aging, neurodegeneration, and supplementation with melatonin and antioxidant SkQ1, *Biogerontology*, **23**, 571-585, doi: 10.1007/s10522-022-09983-w.
 56. Kozhevnikova, O. S., Telegina, D. V., Devyatkin, V. A., and Kolosova, N. G. (2018) Involvement of the autophagic pathway in the progression of AMD-like retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats, *Biogerontology*, **19**, 223-235, doi: 10.1007/s10522-018-9751-y.
 57. Muraleva, N. A., Kozhevnikova, O. S., Zhdankina, A. A., Stefanova, N. A., Karamysheva, T. V., et al. (2014) The mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 restores α B-crystallin expression and protects against AMD-like retinopathy in OXYS rats, *Cell Cycle*, **13**, 3499-3505, doi: 10.4161/15384101.2014.958393.
 58. Markovets, A. M., Fursova, A. Z., and Kolosova, N. G. (2011) Therapeutic action of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on retinopathy in OXYS rats linked with improvement of VEGF and PEDF gene expression, *PLoS One*, **6**, e21682, doi: 10.1371/journal.pone.0021682.
 59. Saprunova, V. B., Pilipenko, D. I., Alexeevsky, A. V., Fursova, A., Kolosova, N. G., et al. (2010) Lipofuscin granule dynamics during development of age-related macular degeneration, *Biochemistry (Moscow)*, **75**, 130-138, doi: 10.1134/s0006297910020021.
 60. Saprunova, V. B., Lelekova, M. A., Kolosova, N. G., and Bakeeva, L. E. (2012) SkQ1 slows development of age-dependent destructive processes in retina and vascular layer of eyes of wistar and OXYS rats, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 648-658, doi: 10.1134/S0006297912060120.
 61. Muraleva, N. A., Kozhevnikova, O. S., Fursova, A. Z., and Kolosova, N. G. (2019) Suppression of AMD-like pathology by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 is associated with a decrease in the accumulation of amyloid β and in mTOR activity, *Antioxidants*, **8**, 177, doi: 10.3390/antiox8060177.
 62. Papadopoli, D., Boulay, K., Kazak, L., Pollak, M., Mallette, F., et al. (2019) mTOR as a central regulator of lifespan and aging, *F1000Research*, **8**, 998, doi: 10.12688/f1000research.17196.1.
 63. Swerdlow, R. H., and Khan, S. M. (2004) A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease, *Med. Hypotheses*, **63**, 8-20, doi: 10.1016/j.mehy.2003.12.045.
 64. Stefanova, N. A., Muraleva, N. A., Maksimova, K. Y., Rudnitskaya, E. A., Kiseleva, E., et al. (2016) An antioxidant specifically targeting mitochondria delays progression of Alzheimer's disease-like pathology, *Aging*, **8**, 2713-2733, doi: 10.18632/aging.101054.
 65. Kolosova, N. G., Tyumentsev, M. A., Muraleva, N. A., Kiseleva, E., Vitovtov, A. O., et al. (2017) Antioxidant SkQ1 alleviates signs of Alzheimer's disease-like pathology in old OXYS rats by reversing mitochondrial deterioration, *Curr. Alzheimer's Res.*, **14**, 1283-1292, doi: 10.2174/1567205014666170621111033.
 66. Bakeeva, L. E., Eldarov, C. M., Vangely, I. M., Kolosova, N. G., and Vays, V. B. (2016) Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 reduces age-related alterations in the ultrastructure of the lacrimal gland, *Oncotarget*, **7**, 80208-80222, doi: 10.18632/oncotarget.13303.
 67. Guo, Y. J., Pan, W. W., Liu, S. B., Shen, Z. F., Xu, Y., et al. (2020) ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis, *Exp. Ther. Med.*, **19**, 1997-2007, doi: 10.3892/etm.2020.8454.
 68. Dhapola, R., Hota, S. S., Sarma, P., Bhattacharyya, A., Medhi, B., et al. (2021) Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease, *Inflammopharmacology*, **29**, 1669-1681, doi: 10.1007/s10787-021-00889-6.
 69. Thakur, S., Dhapola, R., Sarma, P., Medhi, B., and Reddy, D. H. (2022) Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current progress in molecular signaling and therapeutics, *Inflammation*, doi: 10.1007/s10753-022-01721-1.
 70. Muraleva, N. A., Kolosova, N. G., and Stefanova, N. A. (2019) p38 MAPK-dependent α B-crystallin phosphorylation in Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats, *Exp. Gerontol.*, **119**, 45-52, doi: 10.1016/j.exger.2019.01.017.
 71. Muraleva, N. A., Stefanova, N. A., and Kolosova, N. G. (2020) SkQ1 suppresses the p38 MAPK signaling pathway involved in Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats, *Antioxidants*, **9**, 676, doi: 10.3390/antiox9080676.
 72. Khezri, M. R., Yousefi, K., Esmaeili, A., and Ghasemnejad-Berenji, M. (2022) The role of ERK1/2

- pathway in the pathophysiology of Alzheimer's disease: an overview and update on new developments, *Cell. Mol. Neurobiol.*, doi: 10.1007/s10571-022-01191-x.
73. Iroegbu, J. D., Ijomone, O. K., Femi-Akinlosotu, O. M., and Ijomone, O. M. (2021) ERK/MAPK signalling in the developing brain: perturbations and consequences, *Neurosci. Biobehavioral Rev.*, **131**, 792-805, doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.009.
 74. Kamat, P. K., Kalani, A., Rai, S., Swarnkar, S., Tota, S., et al. (2016) Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: understanding the therapeutics strategies, *Mol. Neurobiol.*, **53**, 648-661, doi: 10.1007/s12035-014-9053-6.
 75. Muraleva, N. A., Kolosova, N. G., and Stefanova, N. A. (2021) MEK1/2-ERK pathway alterations as a therapeutic target in sporadic Alzheimer's disease: a study in senescence-accelerated OXYS rats, *Antioxidants*, **10**, 1058, doi: 10.3390/antiox10071058.
 76. Soreq, L., UK Brain Expression Consortium, North American Brain Expression Consortium, Rose, J., Soreq, E., Hardy, J., Trabzuni, D., Cookson, M. R., et al. (2017) Major shifts in glial regional identity are a transcriptional hallmark of human brain aging, *Cell Rep.*, **18**, 557-570, doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.011.
 77. Salas, I. H., Burgado, J., and Allen, N. J. (2020) Glia: victims or villains of the aging brain? *Neurobiol. Disease*, **143**, 105008, doi: 10.1016/j.nbd.2020.105008.
 78. Uddin, M. S., and Lim, L. W. (2022) Glial cells in Alzheimer's disease: from neuropathological changes to therapeutic implications, *Ageing Res. Rev.*, **78**, 101622, doi: 10.1016/j.arr.2022.101622.
 79. Rudnitskaya, E. A., Kozlova, T. A., Burnyasheva, A. O., Kolosova, N. G., and Stefanova, N. A. (2019) Alterations of hippocampal neurogenesis during development of Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats, *Exp. Gerontol.*, **115**, 32-45, doi: 10.1016/j.exger.2018.11.008.
 80. Rudnitskaya, E. A., Kozlova, T. A., Burnyasheva, A. O., Tarasova, A. E., Pankova, T. M., et al. (2020) Features of postnatal hippocampal development in a rat model of sporadic Alzheimer's disease, *Front. Neurosci.*, **14**, 533, doi: 10.3389/fnins.2020.00533.
 81. Rudnitskaya, E. A., Burnyasheva, A. O., Kozlova, T. A., Peunov, D. A., Kolosova, N. G., et al. (2022) Changes in glial support of the hippocampus during the development of an Alzheimer's disease-like pathology and their correction by mitochondria-targeted Antioxidant SkQ1, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 1134, doi: 10.3390/ijms23031134.

SkQ1 AS A TOOL FOR INFLUENCE ON THE ACCELERATED SENESCENCE PROGRAM: EXPERIENCE IN OXYS RATS

Review

**N. G. Kolosova^{1*}, O. S. Kozhevnikova¹, N. A. Muraleva¹, E. A. Rudnitskaya¹,
Yu. V. Rumyantseva¹, N. A. Stefanova¹, D. V. Telegina¹, M. A. Tyumentsev¹, and A. Zh. Fursova^{1,2}**

¹ *Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630090 Novosibirsk, Russia; E-mail: kolosova@bionet.nsc.ru*

² *Novosibirsk State Medical University, 630091 Novosibirsk, Russia*

According to the concept of V. P. Skulachev and co-authors, the aging of living organisms can be considered as a special case of programmed death of an organism – phenoptosis, and the mitochondrial antioxidant SkQ1 is capable of inhibiting both acute and chronic phenoptosis (aging). The authors of the concept associate the effects of SkQ1 with the suppression of enhanced generation of ROS produced by mitochondria. Numerous studies have confirmed the ability of SkQ1 to inhibit the manifestations of “healthy”, or physiological, aging. According to the results of our studies, it is especially effective in suppressing the program of genetically determined accelerated senescence in OXYS rats, which appears as the early development of a complex of age-related diseases: cataracts, retinopathy, similar to age-related macular degeneration in humans, osteoporosis, and signs of Alzheimer's disease. Accelerated senescence in OXYS rats is associated with mitochondrial dysfunction, but no direct associations with oxidative stress have been identified. Nevertheless, SkQ1 is able to prevent and/or suppress the development of all manifestations of accelerated senescence in OXYS rats. Its effects are due to the impact on the activity of many signaling pathways and processes, but first of all they are connected with the restoration of the structural and functional parameters of mitochondria. It could be assumed that the use of SkQ1 may become a promising strategy in the prevention of accelerated phenoptosis – the early development of a complex of age-related diseases (multimorbidity) in people predisposed to it.

Keywords: phenoptosis, aging, mitochondrial antioxidant SkQ1, accelerated senescence OXYS rats