

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРЫ – ИЗ ЛАБОРАТОРИИ В КЛИНИКУ

Обзор

© 2023 А.А. Москалев

*Научно-исследовательский институт биологии старения ННГУ им. Н.И. Лобачевского,
603950 Нижний Новгород, Россия; электронная почта: amoskalev@list.ru*

Поступила в редакцию 20.07.2023

После доработки 20.09.2023

Принята к публикации 20.09.2023

Геропротекторы – вещества, которые замедляют процесс старения и могут быть использованы в профилактике возраст-зависимых заболеваний. Геропротекторы могут улучшать функционирование различных систем организма и повышать их гомеостатические возможности. Нами была разработана система критериев геропротектора и предложена их классификация, основанная на механизмах действия на процессы старения. Необходимо, чтобы геропротекторы снижали смертность, улучшали биомаркеры старения человека, которые отражают доклинические стадии развития и риски возраст-зависимых заболеваний, имели минимум побочных эффектов и улучшали качество жизни. Кроме того, существуют подходы, основанные на комбинировании геропротекторов, нацеленных на разные мишени и механизмы старения, чтобы достичь наибольшей эффективности. В настоящее время проводятся многочисленные доклинические исследования для поиска новых молекулярных мишеней и разработки новых подходов к продлению здорового старения, однако количество клинических исследований невелико. Геропротекторы могут стать новым классом профилактических лекарств, так как предотвращают возникновение некоторых заболеваний или замедляют их развитие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: геропротектор, старение, биомаркер, биологический возраст, критерии.

DOI: 10.31857/S0320972523110064, **EDN:** MLFOQD

ВВЕДЕНИЕ

Геропротекторы – вещества, воздействующие на механизмы старения и замедляющие его. Они могут служить целям профилактики и отсрочки возникновения возраст-зависимых заболеваний и продления активного периода жизни, стать частью современной профилактической и персонализированной медицины [1] и, прежде всего, нарождающейся медицины здорового долголетия [2].

Старение является одной из главных причин многих возрастных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет и нейродегенеративные заболевания. Изучение геропротекторов может пролить свет на основные биологические процессы, которые лежат в основе старения. Это может помочь нам понять, какие молекулярные и клеточные изменения происходят в организме по мере его старения, и какие механизмы можно модулировать для достижения геропротекторного эффекта. Исследование геропротекторов

может помочь нам разработать стратегии для предотвращения или замедления возникновения этих заболеваний. Это имеет огромное значение для улучшения качества жизни людей и снижения бремени на здравоохранение. Однако необходимо отметить, что изучение геропротекторов является сложной задачей. Существуют различные факторы, которые могут влиять на результаты исследований, такие как различия в условиях проведения экспериментов, в генотипах и видах модельных организмов, проблемы короткоживущего контроля и невоспроизводимости данных. Это означает, что необходимо проводить дальнейшие исследования и разработки, чтобы установить эффективность и безопасность потенциальных геропротекторов для человека.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРЫ

Нами была разработана система критериев геропротектора для того, чтобы наиболее

полным образом описывать желаемые свойства и признаки геропротектора и способствовать его внедрению в клиническую практику для профилактики старения. Мы выделили основные (обеспечивающие полезность и безопасность) и дополнительные (ускоряющие трансляцию в практику) критерии [3].

Основные критерии геропротектора. *Геропротектор должен продлевать жизнь.* О том, является ли вещество геропротектором или нет, судят по его способности увеличивать продолжительность жизни модельного организма в условиях эксперимента или уменьшать общую смертность у человека. Наша открытая онлайн база данных (geroprotectors.org), полученных из 2408 литературных источников, включает 259 соединений, которые продлевают жизнь по крайней мере в одной концентрации у одного из 13 модельных организмов от дрожжей до человека [4]. Недавно с нашим участием была создана база данных проекта DrugAge, в которой содержится более 1000 соединений, изученных на их влияние на продолжительность жизни [5].

Геропротектор должен обращать вспять процессы, связанные с возрастными заболеваниями. Клиническое исследование или применение геропротектора в современной медицинской практике невозможно без показаний, связанных с какими-либо сформировавшимися у индивида заболеваниями. Поэтому геропротектор должен помогать при определенных ассоциированных со старением заболеваниях, чтобы иметь шанс войти в практику. Тем не менее геропротекторы можно потенциально отнести к новому классу лекарств – профилактических, поскольку они не только лечат симптомы определенных болезней, а создают предпосылки для того, чтобы некоторые заболевания вовсе не возникали либо развивались медленнее и приходили как можно позже. Геронтолог Владимир Дильман называл старение самой универсальной болезнью [6]. По мнению Михаила Благодосклонного, возраст-зависимые заболевания (сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистые заболевания) являются симптомами старения, как дым – признаком огня [7]. Поэтому об эффективности геропротектора можно говорить, если он способен отсрочивать возникновение сразу нескольких возраст-зависимых заболеваний у человека (предотвращать мультиморбидность) и продлевать продолжительность здоровой жизни (возраст до наступления первого хронического заболевания).

Геропротектор должен положительно влиять на биомаркеры старения человека. Биомар-

керы старения – это молекулярные, клеточные, физиологические и психологические параметры организма, которые воспроизводимо количественно или качественно изменяются при старении [8]. Кандидат в геропротекторы должен переводить их в состояние, характерное для более молодого возраста. Критерий геропротектора, связанный с биомаркерами старения, приобретает особую важность в связи с трансляцией результатов в медицинскую практику. Исследования продолжительности жизни человека под действием кандидата в геропротекторы крайне длительные и затратные. Поэтому анализ продолжительности жизни можно проводить на животных, а эффекты на старение человека анализировать по широкому спектру изменений биомаркеров на фоне геропротекторной терапии. В настоящее время все чаще предпринимаются попытки использовать методы оценки биологического возраста в качестве комплексного биомаркера старения человека в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Например, показано изменение толщины комплекса интима–медиа (КИМ) сонной артерии и жесткости артериальной стенки после курса приема препарата комплекса терпенов [9].

Геропротектор не может иметь выраженных побочных эффектов и должен улучшать качество жизни. Поскольку некоторые геропротекторы могут оказывать профилактическое действие лишь при достаточно высоких концентрациях, необходимо, чтобы токсичная и эффективная с точки зрения замедления старения концентрации максимально различались. Некоторые вещества, в определенных дозах продлевающие жизнь модельных животных, имеют побочные эффекты у человека. Достижение геропротекторного эффекта предполагает длительный прием препарата в течение многих лет. Используя данные препараты, придется идти на компромисс между ожидаемыми и побочными эффектами. Поэтому желательно, чтобы количество и выраженность побочных эффектов у кандидатов в геропротекторы была минимальной. Эффективность замедления старения под действием геропротекторов, вероятнее всего, станет заметна лишь через много лет их систематического применения. Поэтому важно, чтобы они улучшали качество жизни человека с самого начала их использования – способствовали устранению проблем с пищеварением, благоприятно влияли на сон, противодействовали развитию депрессии или ухудшению памяти.

Мы применили критерии геропротектора к широкому спектру потенциальных геропротек-

текторов. Критериям геропротектора соответствуют некоторые соединения среди природных терпеноидов [10] и веществ, оказывающих протективное действие на геном [11].

Профессор В.Н. Анисимов классифицировал вещества, которые могут продлить жизнь, на три группы [12]. Первая группа – это геропротекторы, которые одинаково полезны для всех представителей популяции, т.к. могут задержать начало процесса старения. Вторая группа – геропротекторы, которые снижают смертность людей, доживающих до старческого возраста. Они позволяют повысить максимальную продолжительность жизни, замедляя процесс старения популяции. Третья группа – это геропротекторы, которые увеличивают шансы выживания людей, живущих не очень долго, без изменения максимальной продолжительности жизни популяции. Это значит, что они ускоряют процесс старения, но при этом повышают вероятность дожить до старческого возраста.

Старение можно определить как постепенное сокращение возможностей систем организма поддерживать постоянство внутренней среды, ведущее к началу ассоциированных со старением заболеваний и смерти. Поэтому главной стратегией по противодействию старению и износу организма может стать поддержание гомеостатических возможностей на всех уровнях организации живой системы.

Классификация геропротекторов по способности обеспечивать гомеостаз организма [13].
Корректировка последствий нарушения гомеостаза. С возрастом нарушение гомеостаза проявляется в отклонении от здорового уровня таких жизненно важных параметров, как кислотно-щелочной баланс крови, артериальное давление, уровень глюкозы и холестерина в крови. Поэтому препараты, предотвращающие развитие подобных ассоциированных со старением состояний, могут рассматриваться как геропротекторы. К геропротекторам, корректирующим последствия нарушения гомеостаза, можно отнести противодиабетические, антиаритмические, гиполипидемические, сосудистые, антигипертензивные препараты. Действительно, такие препараты, как антидиабетические бигуанидины (метформин) и ингибиторы SGLT2, способны снизить сердечно-сосудистую смертность, выходя за пределы очерченных для них показаний вторичной профилактики [14, 15]. Прием бисфосфонатов (ингибиторы резорбции кости) также снижает общую смертность пациентов [16]. Выявлено стабильное снижение смертности на фоне приема статинов в возрасте 65 лет и старше [17].

Повышение возможности гомеостатических систем организма. На клеточном уровне ключевую гомеостатирующую роль играют белки стресс-ответа. Недостаток нутриентов, гипоксия, повреждение ДНК, нарушение протеостаза воспринимаются клеткой как стрессы. Активация систем стрессоустойчивости может не только нивелировать повреждения, но и перевести систему на более высокий уровень защиты от новых спонтанных ошибок и повреждений [18]. Индукция механизмов стрессоустойчивости может осуществляться факторами, вызывающими умеренный стресс, не сопровождающийся значительными повреждениями, но способный активизировать защиту. Данное явление получило название «гормезис» [19], а вещества, его вызывающие, были названы горметинами [20].

Нейтрализация агентов во внешней и внутренней среде, вызывающих нарушение гомеостаза. Это широкий круг соединений, например хелаторы переходных металлов Cu и Fe, участвующих в реакциях Фентона, Габера–Вейса и Майяра; перехватчики активных форм кислорода; вещества, разрывающие перекрестные сшивки; препараты, препятствующие агрегации белков (антиамилоидные вещества).

Подавление избыточных гомеостатических реакций, ведущих к еще большей потере гомеостаза. Гиперфункция некоторых гомеостатических реакций в ответ на стресс может иметь даже большее повреждающее действие, чем исходное повреждение. Согласно гипотезе героконверсии М.В. Благосклонного, после остановки клеточного цикла стареющие клетки продолжают свой рост. «Героконверсия» приводит к гиперсекреции, гипертрофии и провоспалительному клеточному фенотипу, который зависит от активности фермента киназы mTOR [21]. К подобного рода избыточным гомеостатическим реакциям можно отнести и инфламмейджинг, постулированный Franceschi [22]. К ингибиторам гиперфункции также стоит отнести препараты, нацеленные на специфичные мишени, гиперактивированные при старении – mTORC1, NF-κB, PARP1, iNOX, COX2, p38, S6K, TGF-β, AT1, IGFR, HIF-1.

В настоящее время количество исследованных мишеней для потенциальных геропротекторов довольно ограничено, а их эффективность в продлении жизни оставляет желать лучшего. Один из возможных подходов для увеличения перечня эффективных мишеней – таргетирование широкого спектра молекулярных, клеточных и системных процессов, ассоциированных со старением и возраст-

Таблица 1. Механизмы действия потенциальных геропротекторов [23]

Механизм	Группа геропротекторов	Примеры
Предотвращение свободнорадикального окисления	поглотители свободных радикалов или антиоксиданты; хелаторы переходных металлов; жирные кислоты, устойчивые к перекисному окислению липидов	витамин С, А, Е, дейтерированные полиненасыщенные жирные кислоты
Поддержание митохондриальной функции	митогорметины и ингибиторы митохондриальной электрон-транспортной цепи; индукторы митофагии; активаторы PPAR γ /PGC-1 α и митопротиферации; предшественники NAD ⁺	уролитин А, NMN, NR, NA
Поддержание протеостаза	агенты, препятствующие гликированию, и ингибиторы перекрестных сшивок конечных продуктов гликирования (КПП); антагонисты рецепторов КПП RAGE; антиамилоидные соединения; стимуляторы обмена внеклеточного матрикса; индукторы аутофагии; активаторы протеасом; частичные ингибиторы трансляции	спермидин
Сенолитики/сеностатики	вещества, способствующие избирательной элиминации сенесцентных клеток или замедляющие их появление	кверцетин + дазатиниб
Горметины	вещества, вызывающие умеренные повреждения и стимулирующие активизацию защитных механизмов стрессоустойчивости	сульфорафан, куркумин
Супрессоры нестабильности генома	антимутагенные соединения; стабилизаторы теломер; ингибиторы ретроинспозиций	ингибиторы обратной транскриптазы
Эпигенетические регуляторы	ингибиторы HDACs, HATs; активаторы SIRT6	бутират, бета-гидроксипутират, ресвератрол
Ингибиторы связанных со старением сигнальных путей	ингибиторы mTORC1; ингибиторы PI3K; ингибиторы Ras; ингибиторы Мус; ингибиторы AT1; активаторы AMPK; активаторы Клото	рапамицин, торин 2, вортманнин, LY294002
Противовоспалительные препараты	ингибиторы NF- κ B; активаторы NRF2	ибупрофен, аспирин
Оптимизаторы микробиоты кишечника	пребиотики, метабиотики и энтеросорбенты	пищевые волокна, лигнаны
Антифибротические агенты	ингибиторы сигнальных путей, связанных с фиброзом	ингибиторы TGF- β \rightarrow ALK5 \rightarrow p-Smad 2,3
Нейротрофические факторы	играют роль в развитии и сохранении структур как центральной, так и периферической нервной системы	миметики BDNF
Факторы, препятствующие нарушению барьерной функции	ингибиторы матричных металлопротеиназ, активаторы синтеза белков плотных контактов	ингибиторы MMP9
Иммуномодуляторы	факторы, способствующие регенерации тимуса и сохранения пула наивных Т-клеток	регуляторы JAK \rightarrow STAT пути

зависимыми заболеваниями (табл. 1). Однако необходимо отметить, что одно и то же соединение может оказывать свое действие по нескольким путям, и каждый геропротектор не ограничивается одним подклассом.

Для увеличения количества потенциальных эффективных мишеней геропротекции было предложено использовать компьютерные алгоритмы поиска, опирающиеся на сравнение транскриптомных сигнатур старых и молодых клеток [24]. Реализация подобного подхода позволила установить потенциальные геропротекторные свойства у некоторых одобренных FDA лекарств, например пиоглитазона (агониста PPAR γ) [25]. С помощью специальной компьютерной программы, использующей искусственный интеллект, PandaOmics, удалось найти новые цели для создания лекарств, которые могут иметь полезные свойства для борьбы со старением и связанными с ним 14 заболеваниями. В частности, были обнаружены несколько генов-мишеней, которые играют важную роль в процессах воспаления и жесткости внеклеточного матрикса в тканях организма. К таким генам относятся *CASP3*, *VEGFA* и *MMP9* [26].

Еще одним способом повысить эффективность геропротекции является комбинирование в одной интервенции нескольких мишеней, связанных со старением. Сочетание рапамицина и вортманнина увеличило продолжительность жизни дрозофилы до 23,4% [27]. Препараты, влияющие на пути TGF- β и IGF-1, синергетически продлевают жизнь *Caenorhabditis elegans* до 2 раз [28]. Одновременное ингибирование TGF- β и лечение окситоцином усиливают нейрогенез, снижают нейровоспаление, улучшают когнитивные функции, омолаживают печень и мышцы и уменьшают количество р16-экспрессиру-

щих стареющих клеток у старых мышей [29]. Одногодичное лечение пациентов с помощью рекомбинантного гормона роста человека с дегидроэпиандростероном (DHEA) и с метформином меняет средний эпигенетический возраст приблизительно на 1,5 года [30].

Необходимо также рассмотреть проблемы, связанные с применением геропротекторов [31]. Большинство изученных на моделях геропротекторов увеличивают продолжительность жизни незначительно или только у одного пола животных. Старение не признано в качестве заболевания или патологического состояния, что обуславливает небольшое количество клинических испытаний геропротекторных свойств фармпрепаратов, фактически ограничивая их изучением природных соединений в составе биологически активных добавок. Отсутствие общепринятого набора биомаркеров старения человека также затрудняет клинические исследования потенциальных геропротекторов.

Имеющиеся клинические данные довольно ограничены и свидетельствуют лишь о пользе потенциальных геропротекторов в отношении суррогатных биомаркеров здоровья и в основном у пациентов с возраст-зависимыми заболеваниями, а не у здоровых людей (табл. 2).

Поскольку целью применения геропротектора является увеличение здорового периода жизни, в перспективе лечение следует начинать до того, как появятся какие-либо хронические заболевания, тем самым отсрочив начало первого хронического заболевания, связанного с возрастом. В настоящее время мы можем говорить лишь о геросупрессорах, так как они помогают предотвратить или замедлить некоторые проявления старения, но не знаем клинически доказанных примеров, как обратить его вспять.

Таблица 2. Клинические исследования потенциальных геропротекторов

Группа	Показание	Ссылка
Ингибитор mTOR, RTB101	иммунитет к вирусным инфекциям у пожилых людей	[32]
Модулятор AMPK, метформин	сердечно-сосудистые заболевания	[33]
Активатор Nrf2-пути, сульфорафан	облегчение симптомов легкой и умеренной депрессии у пациентов с кардиохирургическими вмешательствами в анамнезе	[34]
Восстановление NAD ⁺	добавка предшественников NAD ⁺ : никотинамид, никотинамид рибозид, никотинамид мононуклеотид оказывают положительный эффект на биомаркеры липидного профиля у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и дислипидемией	[35]
Сенолитики	дазатиниб + кверцетин снижают уровень воспаления в жировой ткани и улучшают системную метаболическую функцию в пожилом возрасте	[36]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на множество известных механизмов профилактики старения, многие классы геропротекторов мало изучены даже на доклиническом уровне. Сделать какие-либо далеко идущие выводы сложно, поскольку недостаточно данных для выполнения необходимых критериев для геропротекторов. Побочные эффекты могут быть более значительными, чем потенциальная выгода в долгосрочной перспективе. Некоторые потенциальные геропротекторы дали многообещающие результаты в исследованиях на лабораторных моделях, но их эффективность должна быть подтверждена в плацебо-контролируемых, слепых, многоцентровых клинических исследованиях с использованием биомаркеров старения человека и данных о смертности.

Целью применения геропротектора является увеличение продолжительности здоровой жизни, и лечение следует начинать до появления хронических заболеваний, чтобы отложить возникновение первого возрастного хронического заболевания. Однако получение разрешения на такое исследование без показаний является сложным, особенно из-за серьезных побочных эффектов некоторых препаратов с доклинически доказанной геропротекторной активностью, например, таких

как ЭДТА и рапамицин. Более перспективно, на наш взгляд, исследовать клинически биологически активные добавки, используя в качестве конечных точек биомаркеры старения и методы оценки биологического возраста.

В настоящее время мы можем говорить не о геропротекторах, а о геросупрессорах, так как мы можем замедлить, но не предотвратить некоторые проявления старения. Однако в будущем возможно появление новых методов борьбы со старением, и мы надеемся на развитие медицины здорового долголетия в нашей стране, подобно недавно созданным клиническим центрам в Сингапуре, Гонконге, Израиле и США.

Благодарности. Автор благодарит сотрудников и коллег-исследователей, принимавших участие в совместных исследованиях геропротекторов, процитированных в настоящем обзоре литературы.

Финансирование. Исследование профинансировано из средств программы «Приоритет 2030» ННГУ «Здоровое поколение».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фоменко А. Н., Прошкина Е. Н., Фединцев А. Ю., Цветков В. О., Шапошников М. В., Москалев А. А. (2016) *Потенциальные геропротекторы*, Европейский дом, Санкт-Петербург.
2. Bischof, E., Scheibye-Knudsen, M., Siow, R., and Moskalev, A. (2021) Longevity medicine: upskilling the physicians of tomorrow, *Lancet Healthy Longev.*, **2**, e187-e188, doi: 10.1016/S2666-7568(21)00024-6.
3. Moskalev, A., Chernyagina, E., Tsvetkov, V., Fedintsev, A., Shaposhnikov, M., Krut'ko, V., Zhavoronkov, A., and Kennedy, B. K. (2016) Developing criteria for evaluation of geroprotectors as a key stage toward translation to the clinic, *Aging Cell*, **15**, 407-415, doi: 10.1111/ace1.12463.
4. Moskalev, A., Chernyagina, E., de Magalhaes, J. P., Barardo, D., Thoppil, H., Shaposhnikov, M., Budovsky, A., Fraifeld, V. E., Garazha, A., Tsvetkov, V., Bronovitsky, E., Bogomolov, V., Scerbacov, A., Kuryan, O., Gurinovich, R., Jellen, L. C., Kennedy, B., Mamoshina, P., Dobrovolskaya, E., Aliper, A., et al. (2015) Geroprotectors.org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease, *Aging (Albany NY)*, **7**, 616-628, doi: 10.18632/aging.100799.
5. Barardo, D., Thornton, D., Thoppil, H., Walsh, M., Sharifi, S., Ferreira, S., Anzic, A., Fernandes, M., Monteiro, P., Grum, T., Cordeiro, R., De-Souza, E. A., Budovsky, A., Araujo, N., Gruber, J., Petrascheck, M., Fraifeld, V. E., Zhavoronkov, A., Moskalev, A., and de Magalhaes, J. P. (2017) The DrugAge database of aging-related drugs, *Aging Cell*, **16**, 594-597, doi: 10.1111/ace1.12585.
6. Дильман В. М. (1986) *Большие биологические часы. Введение в интегральную медицину*, Знание, Москва.
7. Blagosklonny, M. V. (2009) TOR-driven aging: speeding car without brakes, *Cell Cycle*, **8**, 4055-4059, doi: 10.4161/cc.8.24.10310.
8. Moskalev, A. (2020) The challenges of estimating biological age, *Elife*, **9**, e54969, doi: 10.7554/eLife.54969.
9. Maganova, F., Voevoda, M., Popov, V., and Moskalev, A. (2023) A prospective randomized comparative placebo-controlled double-blind study in two groups to assess the effect of the use of biologically

- active additives with Siberian fir terpenes for the biological age of a person, *Front. Pharmacol.*, **14**, 1150504, doi: 10.3389/fphar.2023.1150504.
10. Proshkina, E., Plyusnin, S., Babak, T., Lashmanova, E., Maganova, F., Koval, L., Platonova, E., Shaposhnikov, M., and Moskalev, A. (2020) Terpenoids as potential geroprotectors, *Antioxidants (Basel)*, **9**, 529, doi: 10.3390/antiox9060529.
 11. Proshkina, E., Shaposhnikov, M., and Moskalev, A. (2020) Genome-protecting compounds as potential geroprotectors, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 4484, doi: 10.3390/ijms21124484.
 12. Anisimov, V. N. (2001) Life span extension and cancer risk: myths and reality, *Exp. Gerontol.*, **36**, 1101-1136, doi: 10.1016/s0531-5565(01)00114-0.
 13. Moskalev, A., Chernyagina, E., Kudryavtseva, A., and Shaposhnikov, M. (2017) Geroprotectors: a unified concept and screening approaches, *Aging Dis.*, **8**, 354-363, doi: 10.14336/AD.2016.1022.
 14. Araldi, E., Jutzeler, C. R., and Ristow, M. (2023) Effects of antidiabetic drugs on mortality risks in individuals with type 2 diabetes: A prospective cohort study of UK Biobank participants, *medRxiv*, doi: 10.1101/2023.05.19.23290214.
 15. Roussel, R., Travert, F., Pasquet, B., Wilson, P. W., Smith, S. C., Jr., Goto, S., Ravaud, P., Marre, M., Porath, A., Bhatt, D. L., Steg, P. G., and Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry, I. (2010) Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis, *Arch. Intern. Med.*, **170**, 1892-1899, doi: 10.1001/archinternmed.2010.409.
 16. Bergman, J., Nordstrom, A., Hommel, A., Kivipelto, M., and Nordstrom, P. (2019) Bisphosphonates and mortality: confounding in observational studies? *Osteoporos. Int.*, **30**, 1973-1982, doi: 10.1007/s00198-019-05097-1.
 17. Gitsels, L. A., Bakbergenuly, I., Steel, N., and Kulinskaya, E. (2021) Do statins reduce mortality in older people? Findings from a longitudinal study using primary care records, *Fam. Med. Community Health*, **9**, e000780, doi: 10.1136/fmch-2020-000780.
 18. Moskalev, A. A., Aliper, A. M., Smit-McBride, Z., Buzdin, A., and Zhavoronkov, A. (2014) Genetics and epigenetics of aging and longevity, *Cell Cycle*, **13**, 1063-1077, doi: 10.4161/cc.28433.
 19. Calabrese, E. J. (2013) Hormesis: toxicological foundations and role in aging research, *Exp. Gerontol.*, **48**, 99-102, doi: 10.1016/j.exger.2012.02.004.
 20. Rattan, S. I. (2012) Rationale and methods of discovering hormetins as drugs for healthy ageing, *Expert Opin. Drug Discov.*, **7**, 439-448, doi: 10.1517/17460441.2012.677430.
 21. Blagosklonny, M. V. (2014) Geroconversion: irreversible step to cellular senescence, *Cell Cycle*, **13**, 3628-3635, doi: 10.4161/15384101.2014.985507.
 22. Franceschi, C. (2007) Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr. Rev.*, **65**, S173-S176, doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00358.x.
 23. Moskalev, A., Guvatova, Z., Lopes, I. A., Beckett, C. W., Kennedy, B. K., De Magalhaes, J. P., and Makarov, A. A. (2022) Targeting aging mechanisms: pharmacological perspectives, *Trends Endocrinol. Metab.*, **33**, 266-280, doi: 10.1016/j.tem.2022.01.007.
 24. Zhavoronkov, A., Buzdin, A. A., Garazha, A. V., Borisov, N. M., and Moskalev, A. A. (2014) Signaling pathway cloud regulation for in silico screening and ranking of the potential geroprotective drugs, *Front. Genet.*, **5**, 49, doi: 10.3389/fgene.2014.00049.
 25. Yang, J., Peng, S., Zhang, B., Houten, S., Schadt, E., Zhu, J., Suh, Y., and Tu, Z. (2020) Human geroprotector discovery by targeting the converging subnetworks of aging and age-related diseases, *Geroscience*, **42**, 353-372, doi: 10.1007/s11357-019-00106-x.
 26. Pun, F. W., Leung, G. H. D., Leung, H. W., Liu, B. H. M., Long, X., Ozerov, I. V., Wang, J., Ren, F., Aliper, A., Izumchenko, E., Moskalev, A., de Magalhaes, J. P., and Zhavoronkov, A. (2022) Hallmarks of aging-based dual-purpose disease and age-associated targets predicted using PandaOmics AI-powered discovery engine, *Aging (Albany NY)*, **14**, 2475-2506, doi: 10.18632/aging.203960.
 27. Danilov, A., Shaposhnikov, M., Plyusnina, E., Kogan, V., Fedichev, P., and Moskalev, A. (2013) Selective anticancer agents suppress aging in *Drosophila*, *Oncotarget*, **4**, 1507-1526, doi: 10.18632/oncotarget.1272.
 28. Admasu, T. D., Chaithanya Batchu, K., Barardo, D., Ng, L. F., Lam, V. Y. M., Xiao, L., Cazenave-Gassiot, A., Wenk, M. R., Tolwinski, N. S., and Gruber, J. (2018) Drug synergy slows aging and improves healthspan through IGF and SREBP lipid signaling, *Dev. Cell*, **47**, 67-79.e65, doi: 10.1016/j.devcel.2018.09.001.
 29. Mehdipour, M., Etienne, J., Chen, C. C., Gathwala, R., Rehman, M., Kato, C., Liu, C., Liu, Y., Zuo, Y., Conboy, M. J., and Conboy, I. M. (2019) Rejuvenation of brain, liver and muscle by simultaneous pharmacological modulation of two signaling determinants, that change in opposite directions with age, *Aging (Albany NY)*, **11**, 5628-5645, doi: 10.18632/aging.102148.
 30. Fahy, G. M., Brooke, R. T., Watson, J. P., Good, Z., Vasanaawala, S. S., Maecker, H., Leipold, M. D., Lin, D. T. S., Kobor, M. S., and Horvath, S. (2019) Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans, *Aging Cell*, **18**, e13028, doi: 10.1111/accel.13028.
 31. Moskalev, A. (2020) Is anti-ageing drug discovery becoming a reality, *Expert Opin. Drug Discov.*, **15**, 135-138, doi: 10.1080/17460441.2020.1702965.
 32. Mannick, J. B., Teo, G., Bernardo, P., Quinn, D., Russell, K., Klickstein, L., Marshall, W., and Shergill, S. (2021) Targeting the biology of ageing with mTOR inhibitors to improve immune function in older

- adults: phase 2b and phase 3 randomised trials, *Lancet Healthy Longev.*, **2**, e250-e262, doi: 10.1016/S2666-7568(21)00062-3.
33. Dihoum, A., Rena, G., Pearson, E. R., Lang, C. C., and Mordi, I. R. (2023) Metformin: evidence from preclinical and clinical studies for potential novel applications in cardiovascular disease, *Expert Opin. Invest. Drugs*, **32**, 291-299, doi: 10.1080/13543784.2023.2196010.
34. Ghazizadeh-Hashemi, F., Bagheri, S., Ashraf-Ganjouei, A., Moradi, K., Shahmansouri, N., Mehropooya, M., Noorbala, A. A., and Akhondzadeh, S. (2021) Efficacy and safety of sulforaphane for treatment of mild to moderate depression in patients with history of cardiac interventions: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **75**, 250-255, doi: 10.1111/pcn.13276.
35. Zhong, O., Wang, J., Tan, Y., Lei, X., and Tang, Z. (2022) Effects of NAD⁺ precursor supplementation on glucose and lipid metabolism in humans: a meta-analysis, *Nutr. Metab. (Lond)*, **19**, 20, doi: 10.1186/s12986-022-00653-9.
36. Islam, M. T., Tuday, E., Allen, S., Kim, J., Trott, D. W., Holland, W. L., Donato, A. J., and Lesniewski, L. A. (2023) Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate metabolic function in old age, *Aging Cell*, **22**, e13767, doi: 10.1111/acel.13767.

POTENTIAL GEROPROTECTORS – FROM THE BANCH TO THE CLINIC

Review

A. A Moskalev

*Institute of biogerontology of Lobachevsky University,
603950 Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: amoskalev@list.ru*

Geroprotectors are substances that slow down the aging process and can be used in the prevention of age-related diseases. Geroprotectors can improve the functioning of various organ systems and enhance their homeostatic capabilities. We have developed a system of criteria for geroprotectors and proposed their classification based on the mechanisms of action on the aging processes. It is necessary for geroprotectors to reduce mortality, improve human aging biomarkers, have minimal side effects, and enhance quality of life. Additionally, there are approaches based on combining geroprotectors targeted at different targets and mechanisms of aging to achieve maximum effectiveness. Currently, numerous preclinical studies are being conducted to identify new molecular targets and develop new approaches to extend healthy aging, although the number of clinical trials is limited. Geroprotectors have the potential to become a new class of preventive medicines as they prevent the onset of certain diseases or slow down their progression.

Keywords: geroprotector, aging, biomarker, biological age, criteria