

**ВЛИЯНИЕ ВИРУСОВ И РЕТРОТРАНСПОЗОНОВ НА
ГЕНЕТИЧЕСКУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ И СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА**

Лысакова Е. В. ¹,

Бурак М. Ю. ¹,

Навроцкий М. Б. ¹,

Рыбцов С. А. ¹

¹ АНОО ВО Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия.

**IMPACT OF VIRUSES AND RETROTRASPOSONS ON GENETIC
INSTABILITY AND AGING**

Lysakova E. V. ^a,

Burak M. Yu. ^a,

Navrotsky M. B. ^a,

Rybtsov S. A. ^a

^a Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation.

Резюме

Профилактическая медицина имеет многообещающий потенциал для отсрочки и даже предотвращения опасных патологий, связанных с возрастом. Разработка новых методов вакцинации, новых профилактических препаратов, сердечно-сосудистых имплантов и методов ранней диагностики увеличила продолжительность жизни как в России, так и во всем мире. Повышенный риск развития ряда возраст-ассоциированных заболеваний может быть связан с нарастающей с возрастом генетической нестабильностью и, как результат, накоплением сенесцентных клеток во всех тканях организма. Такие клетки теряют функциональную активность, замещая нормальные клетки, и характеризуются секрецией провоспалительных цитокинов, создавая хронический воспалительный фон, характерный для старения. Возрастание генетической нестабильности связано с увеличением активности эндогенных вирусов и ретротранспозонов, а также с инфицированием рядом вирусов и бактерий, в результате чего происходит повреждение генетического аппарата клетки, нарушение транскрипции, трансляции и репарации. В обзоре обсуждаются новые подходы к профилактике, связанные с контролем генетической нестабильности и вирусных инфекций, повышающих риск возраст-ассоциированных патологий. Обсуждаются причины генетической нестабильности, механизмы контроля и сопутствующие патологии, включая развитие пролиферативных, нейродегенеративных заболеваний, старение клеток и их вклад в хроническое воспаление. В качестве перспективных профилактических средств подавления возраст-зависимой генетической нестабильности предлагаются противовирусные препараты и препараты, подавляющие активность эндогенной обратной транскриптазы. Хотя такие препараты уже используются в клинике для контроля вируса иммунодефицита человека, в настоящее время не существует препаратов, которые возможно принимать на постоянной основе без серьезных побочных эффектов. В связи с этим особенно важным является разработка препаратов нового поколения,

которые могли бы использоваться как профилактические средства и отвечали бы требованиям эффективности и безопасности, обладая минимальными побочными эффектами. Как перспективное направление в профилактике возраст-ассоциированных патологий обсуждается разработка эффективных и безопасных субстанций, которые способны удалять сенесцентные клетки (сенолитики) либо блокировать секрецию провоспалительных факторов (сеноморфиков), поскольку эти провоспалительные факторы повышают риск развития пролиферативных, нейродегенеративных, аутоиммунных заболеваний. Другим возможным методом профилактики генетической нестабильности и накопления сенесцентных клеток является поиск высокоспецифичных мишеней и разработка методов иммунизации, позволяющих иммунной системе самостоятельно удалить клетки с повышенной генетической нестабильностью. Применяемые в совокупности, предлагаемые подходы способны продлить активный возраст и снизить нагрузку на систему здравоохранения.

Ключевые слова: генетическая нестабильность, возрастные патологии, ретроэлементы, ретровирусы, онковирусы, ингибитор обратной транскриптазы, сенесцентность, вакцинация, профилактическая медицина.

Abstract

Preventive medicine has a promising potential for delaying and even preventing dangerous age-related pathologies. The development of new vaccination methods, new preventive medications, cardiovascular implants and early diagnostic tools has increased life expectancy both in Russia and worldwide. Age-dependent genetic instability results in increased risk of developing a number of age-associated diseases. One of the results of genetic instability is the accumulation of senescent cells in all body tissues. Senescent cells lose functional activity, replacing normal cells, and are characterized by the secretion of proinflammatory cytokines, creating a chronic inflammatory background, which is the main characteristic of aging. Genetic instability is associated with higher activity of endogenous retroviruses, retrotransposons. Additionally, exogenic viruses and bacteria are able to damage cell genetic apparatus and induce disrupted transcription, translation and repair. The review discusses new approaches to decrease a risk of age-associated pathologies by controlling genetic instability and viral infections, the mechanisms for regulating genetic instability. Among the sequelae of disrupting such mechanisms are the development of proliferative, neurodegenerative diseases, cellular senescence and their contribution to chronic inflammation. Antiviral agents and substances that suppress the activity of endogenous reverse transcriptases are proposed as promising preventive agents for suppressing age-related genetic instability. Although such substances are already used in the clinic to control human immunodeficiency virus, there are currently no medications that can be administered on a permanent basis without serious side effects. In this regard, it is primarily important to develop new generation medications that could be used as preventive agents and would meet efficacy and safety requirements, with minimal side effects. The development of effective and safe substances that can remove senescent cells (senolytics) or block the secretion of proinflammatory cues (senomorphics) is discussed as a promising approach in prevention of age-associated pathologies. Another perspective method for preventing genetic instability and accumulation of senescent cells is a search for

highly specific targets and the development of immunization approaches that allow immune system to remove damaged and senescent cells with increased genetic instability. The proposed approaches can prolong health span and reduce the burden on healthcare system.

Keywords: genetic instability, age-associated pathologies, retroelements, retroviruses, oncoviruses, reverse transcriptase inhibitor, senescence, vaccination, preventive medicine.

1 Введение

Во всем мире и, в частности, в России, увеличивается доля населения, занимающегося активной трудовой деятельностью в пожилом возрасте. В связи повышением пенсионного возраста выросло число нетрудоспособных людей предпенсионного и пенсионного возраста, страдающих заболеваниями, ассоциированными с возрастом. Это увеличивает нагрузку на систему здравоохранения [2, 43].

В то же время трудоспособное население предпенсионного возраста обладает колоссальным рабочим опытом и является ценным человеческим ресурсом для обучения молодежи и обеспечения экономического роста России. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат, 2024, <https://www.fedstat.ru/indicator/62034>, проверено 03.12.2024), количество пенсионеров в 2024 году составляло 41 млн, из них работающих пенсионеров около 8 млн человек.

Работающие пенсионеры являются важным ресурсом для экономики страны в условиях нехватки квалифицированных трудовых ресурсов в России. Вместе с тем трудоспособные неработающие пенсионеры обеспечивают дополнительный доход домохозяйствам, занимаясь воспитанием детей и посильным домашним трудом, что вносит свой позитивный вклад в экономику. Таким образом, сохранение здоровья лиц пожилого возраста чрезвычайно актуально, особенно в связи с дороговизной обучения новых профессиональных кадров. Продление трудоспособного возраста населения, сохранения здоровья и активного долголетия является приоритетной задачей для экономического развития России и современной системы здравоохранения.

Старение организма ассоциировано с такими заболеваниями как ожирение, депрессия, потеря слуха, катаракта, остеоартрит, остеопороз, ревматоидный артрит, хроническая обструктивная болезнь легких, нейродегенеративные заболевания, деменция, атеросклероз, ишемическая

30 болезнь сердца, хроническая ишемия головного мозга, фиброз и цирроз
31 печени, диабет, онкологические заболевания [2, 43].

32 Существенный вклад в старение организма вносит также старение
33 иммунной системы, в результате чего снижается эффективность
34 противодействия организма инфекциям и увеличивается риск развития
35 хронических инфекционных заболеваний и осложнений от инфекций, а также
36 способность распознавать и удалять поврежденные и стареющие клетки [17,
37 21, 118].

38 На клеточном уровне старение организма подразумевает увеличение
39 доли сенесцентных, то есть потерявших функциональную активность и
40 имеющих воспалительный секреторный фенотип, клеток. Одной из причин
41 возникновения сенесцентных клеток является повышенная генетическая
42 нестабильность, которая обусловлена накоплением мутаций вследствие
43 дефектов репарации, трансляции, снижения контроля активности эндогенных
44 ревертаз (обратных транскриптаз, ОТ) – ключевого фермента,
45 обеспечивающего транспозицию эндогенных ретротранспозонов и
46 ретровирусов. Кроме того, негативный вклад в функцию генетического
47 аппарата клетки вносят экзогенные хронические вирусные инфекции,
48 вызывающие клеточный стресс и повреждение ДНК.

49

50 **1. Достижения в профилактике возраст-зависимых заболеваний**

51 В современных медицинских исследованиях обсуждается переход от
52 непосредственного лечения заболевания и его последствий к
53 профилактической модели здравоохранения как совокупности мер по
54 снижению факторов риска, ранней диагностике и предотвращению
55 осложнений. Понимание механизмов возрастных патологий может стать
56 ключевым компонентом при разработке средств профилактики и методов
57 предотвращения заболеваний.

58 Большим успехом превентивной медицины двадцатого века стала
59 разработка прививок, противовоспалительных средств и антибиотиков, а
60 также препаратов, контролирующих артериальное давление и уровень сахара
61 в крови. Это привело к увеличению продолжительности и качества жизни в
62 развитых странах [135].

63 В начале 21 века большой прогресс в здравоохранении был достигнут
64 благодаря разработке новых средств профилактики ожирения, пробиотиков,
65 противовирусных препаратов, развитию диетологии, методов стентирования
66 и протезирования и более эффективных методов иммунизации. Кроме того, в
67 связи с развитием технологий генетического секвенирования, в настоящий
68 момент наметились тенденции к созданию высокопроизводительных и
69 мультиплексных диагностических методов. Как результат, были открыты
70 сигнальные пути, связанные со старением, что выявило ряд механизмов
71 клеточного старения, возраст-зависимого воспаления (inflammaging) и причин
72 генетической нестабильности [3, 75, 125].

73 Генетическая нестабильность, то есть склонность генома претерпевать
74 изменения последовательности ДНК в результате мутаций, считается главным
75 признаком старения генетического аппарата клетки и организма в целом.
76 Именно с увеличением количества мутаций и нарастанием генетической
77 нестабильности связано увеличение риска возрастных заболеваний (в том
78 числе опухолевых), анемий, пролиферативных заболеваний иммунной
79 системы, клонального кроветворения и воспалительных нарушений [87, 96,
80 124, 130].

81

82

83

84 **2. Экзогенные инфекционные факторы генетической**
85 **нестабильности**

86 К биогенным (экзогенным) факторам, влияющим на генетическую
87 нестабильность и клеточное старение, относятся хронические торпидные
88 инфекции, которые ослабляют иммунитет и ускоряют старение организма, а
89 также повышенная активность эндогенных ретровирусов и ретротранспозонов
90 [66, 70, 85, 88, 122].

91 Особую роль играют экзогенные ретровирусы – это РНК-содержащие
92 вирусы, поражающие клетки млекопитающих, используя механизм обратной
93 транскрипции. Ретровирусы кодируют собственную обратную транскриптазу,
94 позволяющую им синтезировать ДНК на основе РНК-матрицы и встраиваться
95 в геном. Известно несколько подсемейств ретровирусов, объединенных в три
96 основные группы: онкоретровирусы, в том числе, Т-лимфотропный вирус
97 человека (HTLV), провоцирующий развитие лейкемии [5, 87]; лентивирусы, в
98 частности, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, блокирующие адаптивный иммунный ответ и
99 вызывающие иммунодефицит [45]; спумавирусы (пенистые вирусы). Хотя в
100 случае спумавирусов не обнаружена связь с каким-либо заболеванием
101 человека или животных, наблюдается их бессимптомное носительство,
102 сопровождающееся изменениями цитоплазмы пораженных клеток,
103 напоминающими образование пены. Все эти вирусы успешно встраиваются в
104 геном млекопитающих и являются возможной причиной мутаций и снижения
105 стабильности генома [16].

106 Кроме экзогенных ретровирусов, способных поражать организм
107 человека и, встраиваясь в геном, вызывать генетическую нестабильность,
108 существует ряд эндогенных обратных транскриптаз, кодируемых в
109 последовательностях эндогенных ретровирусов и ретротранспозонов.

110

111 **3. Эндогенные инфекционные факторы генетической** 112 **нестабильности**

113 Ретротранспозоны являются интегральной (эндогенной) частью генома
114 человека и, как показали исследования, увеличивают свою активность с

115 возрастом, вызывая локальные повышения генетической нестабильности в
116 определенных клеточных популяциях [41]. В экспериментах на клеточных
117 культурах эктопическая экспрессия ретроэлементов может вызывать гибель
118 клетки путем некроптоза [53].

119 Выделяют 2 типа ретротранспозонов: длинные (LINEs, long interspersed
120 nuclear elements / длинные вкрапленные ядерные элементы) и короткие (SINEs,
121 short interspersed nuclear elements / короткие вкрапленные ядерные элементы),
122 не содержащие длинных концевых повторов (LTR – long terminal repeats).
123 LINEs содержат гены, кодирующие обратную транскриптазу (ОТ), РНК-
124 связывающий белок, нуклеазу и Н-домен рибонуклеазы, в то время как SINEs
125 не содержат гены, кодирующие ОТ, но также способны к
126 самовоспроизведению в клетках эукариот, используя другие эндогенные
127 ревертазы [46].

128 Геном человека содержит около 21% LINEs и около 13% SINEs,
129 составляющие, таким образом, существенную его часть и, в случае увеличения
130 степени их самокопирования, с возрастом способные негативно влиять на
131 стабильность генома [46].

132 Хотя большинство копий LINE-1 элементов в геноме повреждено и не
133 способно самовоспроизводиться, в геноме человека содержится до 100
134 полнофункциональных копий, в которые входят так называемые ORF0, ORF1
135 и ORF2 (открытые рамки считывания, open reading frames) –
136 последовательности, кодирующие разные функциональные факторы LINE1-
137 элементов, отвечающие за самокопирование. Причем ORF1 экспрессируются
138 в 1000-10000 раз более активно, чем ORF2 [107].

139 ORF1p – белок массой 40 кДа, обладающий РНК-связывающей и
140 шаперонной активностью; ORF2p – белок массой 150 кДа, имеющий
141 активность эндонуклеазы и обратной транскриптазы. При сборке белки ORF1p
142 переплетаются по всей длине и ассоциируются по N-концевой спирали,
143 образуя гомотример. Центральные мотивы узнавания РНК и C-концевые

144 домены вместе образуют глубокие промежуточные щели, которые, вероятно,
145 взаимодействуют с одноцепочечной РНК LINE-1. ORF1p и ORF2p
146 связываются с РНК LINE-1, образуя рибонуклеопротеиновую частицу (RNP)
147 [63].

148 Затем RPN перемещается в ядро, перенося туда РНК. В ядре РНК LINE-
149 1 подвергается обратной транскрипции и вставляется в ядерную ДНК. ORF0
150 экспрессируется с промотора, находящегося в антисмысловой ориентации в
151 5'-нетранслируемой последовательности LINE-1, и, по-видимому, влияет на
152 процесс ретротранспозиции, но ее точная функция неизвестна [9]. Белки LINE-
153 1 также поддерживают ретротранспозицию некоторых неавтономных
154 элементов, включая Alu и SVA и увеличивая таким образом генетическую
155 нестабильность [36].

156 Активация ретротранспозонов нарушает целостность нуклеиновых
157 кислот, что включает DDR сигнальный путь, приводящий к синтезу
158 интерферона и к воспалительному фенотипу клеток, запуская антивирусный
159 иммунный ответ, что в некоторых случаях может вызывать аутоиммунные
160 расстройства, так как ретротранспозоны являются частью генома всех клеток
161 организма. С повышенной активностью ретротранспозонов связывают
162 патогенез при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и синдроме
163 Шегрена [64, 83]. Например, повышенная активность LINE-1
164 (детектированного anti-ORF1p антителами) обнаружена у пациентов с
165 системной красной волчанкой. При этом комбинация антиретровирусных
166 нуклеозидных препаратов эмтрицитабина и тенофовир алафенамида fumarata
167 снижала воспалительную реакцию нейтрофилов и симптомы заболевания
168 [129].

169 Показано влияние активности транспозонов на важные гены,
170 вовлеченные в патогенез воспалительных заболеваний. Так, транспозиция в 3'
171 нетранслируемый регион TNF, повышающая транскрипцию этого гена, была
172 обнаружена у мышей с полиартритом и патологией клапанов сердца [65].

173 Эндогенные ретровирусы человека, HERV (Human endogenous
174 retroviruses), являются значительной группой эндогенных вирусов.
175 Встроенные в геном в наиболее поздний период развития млекопитающих,
176 HERV составляют 8% генома человека. Семейство HERV типа К (HERV-K),
177 HML-2 (HK2) содержит провирусы, активность которых является фактором
178 риска развития социально значимых возраст-ассоциированных заболеваний
179 [71]. Значительное количество копий HERV-K имеет открытые рамки
180 считывания и активно транскрибируется при канцерогенезе [105]. Так,
181 найдена ассоциация экспрессии HERV-K транскриптов с инвазивной
182 карциномой протоков молочной железы [55] и с пролиферацией и
183 инвазивностью меланомы через регуляцию белка K-Res [120]. Увеличение
184 количества антител против оболочки HERV-K ассоциировано с прогрессом в
185 раке простаты [102]. В последнее время появляется понимание, что
186 повышенная активность HERV-K ассоциирована с накоплением сенесцентных
187 клеток и с системным воспалительным старением [144].

188 Подгруппа HML-2 из HERV является самой эволюционно
189 молодой из эндогенных ретровирусов в геноме человека и активно
190 транскрибируется. Аномальная экспрессия HML-2 во взрослых тканях
191 обнаружена в различных типах раков [23, 38, 59] и ассоциирована с
192 нейродегенеративными заболеваниями [30, 68]. Антигены оболочки этого
193 вируса были предложены как перспективная цель для разработки
194 лекарственных препаратов против широкой панели воспалительных и
195 онкологических заболеваний [84].

196 Обнаружено, что часть HERV содержат обратные транскриптазы.
197 Сравнительная оценка воздействия на HERV блокаторов ретровирусной
198 репликации позволила отобрать эффективные ингибиторы [22].

199 Все эти данные показывают, что наиболее эволюционно молодые
200 ретровирусы и ретроэлементы в случае выхода из-под генетического контроля
201 вызывают наибольшую генетическую нестабильность.

202 Несмотря на ряд негативных эффектов ретротранспозонов и
203 ретровирусов на организм при патогенезе ряда заболеваний, в ходе эволюции
204 некоторые виды активности ретротранспозонов были адаптированы под
205 нужды организма. Так, в ранних эмбрионах было обнаружено увеличение
206 функциональной активности ОТ. В то время как эмбриональные клетки
207 обладают высоким пролиферативным потенциалом, блокировка у мышинных
208 эмбрионов микроинъекциями анти-ОТ-антител снижала пролиферацию и
209 приводила к задержкам развития [116]. Кроме того, в связи с эволюционными
210 приспособлениями млекопитающих, обнаружена функция эндогенных
211 ревертаз в противовирусном иммунитете эмбриональных стволовых клеток.
212 Так, при фармакологическом подавлении активности эндогенных ревертаз,
213 увеличивалась репликация экзогенных вирусов в эмбриональных стволовых
214 клетках. Оказалось, что ревертазы эндогенных транспозонов способны
215 активироваться в ответ на стимуляцию интерфероном- γ и синтезировать на
216 матрице экзогенной вирусной РНК последовательности ДНК, формируя
217 дуплекс ДНК/вирусная РНК, таким образом создавая условия для деградации
218 РНК вируса с помощью РНКазы H1. Такой механизм ингибирует вирусную
219 репликацию в эмбриональных стволовых клетках. При этом противовирусная
220 активность эндогенных ревертаз не зависит от РНК-интерференции и
221 внутренней экспрессии интерферон-стимулированных генов [138]. У человека
222 значительное количество копий HERV-K имеет открытые рамки считывания
223 и также активно транскрибируются в раннем эмбриогенезе [42], во время
224 нейрональной дифференцировки в эмбрионе [133]. Более того,
225 сверхэкспрессия вспомогательного белка Rec из HERV-K увеличивает на
226 поверхности клеток уровень экспрессии IFITM1, что способствует
227 подавлению вирусной инфекции [60, 119]. IFITM1 является одним из
228 характерных генов сигнального пути интерферона. Другие гены этого
229 сигнального пути – IFIT1, IFITM1, IFI6, MX1, OAS2 – также экспрессируются

230 на пре-сенесцентных клетках и во время истощающей воспалительной
231 пролиферации [86].

232 Также показано, что активность ретротранспозонов в
233 гематопозитических стволовых клетках (ГСК) во время беременности резко
234 увеличивается, что вызывает усиление дифференцировки ГСК в сторону
235 эритроидных предшественников и увеличение количества эритроцитов в
236 циркуляции крови. Блокировка активности транспозонов ингибиторами
237 обратных транскриптаз снижает эритропоэз у беременных мышей и при
238 систематической потере крови. Такая активация транспозон-зависимого
239 эритропоэза происходит через сигнальный каскад cGAS-STING, который
240 связан с повреждением ДНК и синтезом интерферона [28, 91, 95].

241 Некоторые из генов транспозонов катализируют V(D)J рекомбинацию
242 [143], а также участвуют в слиянии трофобластов при развитии плаценты [34].
243 Белки транспозонов вовлечены в перенос мРНК от клетки к клетке. Это
244 необходимо для обеспечения синаптической пластичности при формировании
245 памяти [89].

246 Таким образом, отдельные регуляторные элементы и гены транспозонов
247 могут участвовать в нормальном жизненном процессе, однако в нормальных
248 условиях во взрослом организме их активность подавляется. Их активация во
249 взрослом организме связана со многими заболеваниями, связанными с
250 возрастом.

251

252 **4. Генетический контроль эндогенной активности ОТ в клетке**

253 Описано многочисленное семейство генов, сдерживающих
254 генетическую нестабильность. С возрастом экспрессия многих из них
255 снижается или имеет низкий ответ на внутриклеточные повреждения. Такие
256 гены составляют до 35% генома человека, и большинство из них отвечают за
257 контроль активности транспозонов. В норме экспрессия ретротранспозонов,
258 кодирующих эндогенные ОТ, в дифференцированных клетках репрессирована

259 и подавляется модификациями гистонов, метилированием регуляторных
260 районов LINE-ДНК, экспрессией piRNA, siRNA и метилированием РНК N6-
261 метиладенозина (m6A) что предотвращает пагубное воздействие этих
262 элементов на геном хозяина, сдерживая активность ОТ, соответственно,
263 подавляя перемещение мобильных элементов и нестабильность генома [24].

264 Наиболее обширный класс генов, контролирующих транспозабельную
265 активность, составляют белки-регуляторы транскрипции семейства ZFP (Zinc-
266 finger proteins – цинк-пальцевые белки). ZFP содержат KRAB-домен (Krüppel-
267 associated box, KZFP), отвечающий за белок-белковые взаимодействия. ZFP –
268 обширный класс транскрипционных факторов, эволюционировавших
269 совместно с транспозонами и эндогенными ретровирусами для контроля их
270 активности [134]. ZFP преимущественно связываются с двуцепочечной РНК
271 транспозонов и привлекают TRIM28, который взаимодействует, например, с
272 метилтрансферазой H3K9 SETDB1. В результате таких событий происходит
273 триметилирование гистонов, что подавляет открытие хроматина и
274 репрессирует транскрипцию транспозонов. SETDB1, взаимодействуя с
275 TRIM28, играет решающую роль в подавлении ERV типа I и типа II у мышей.
276 Нокаут в гене Trim28 показал важность этого гена для сдерживания
277 экспрессии ERV и нормальной транскрипции в эмбриональных стволовых
278 клетках [109].

279 Целая серия белков, связанных с регуляцией хроматина, сдерживает
280 экспрессию транспозонов и эндогенных ретровирусов. Мутации в генах Kat5,
281 Ncor2, Prmt5, Rnf2, Rrp8, Setdb1 и Uhrf1, которые взаимодействуют в контекст-
282 зависимой манере с ZFP, вызывала широкомасштабные изменения
283 доступности хроматина и экспрессии мобильных элементов [47].

284 Существуют и другие негативные регуляторы ревертазной активности,
285 например, сиртуины. Сиртуины (sirtuins, SIRT) большое семейство НАД-
286 зависимых деацетилаз гистонов. Повышение экспрессии SIRT-1,-2,-3,-4,-6
287 ассоциированы с увеличением продолжительности жизни, что показано на

нескольких моделях животных. Эти белки замедляют клеточное старение через регуляцию аутофагии. SIRT-1,-2,-6,-7 также сдерживают старение стволовых клеток через регуляцию их метаболизма и аутофагии [131]. SIRT6 участвует во многих процессах, включая репарацию ДНК, регуляцию активности теломеразы, аутофагию, метаболизм и эпигенетическое подавление экспрессии ОТ ретротранспозонов LINE-1. Сверхэкспрессия SIRT6 увеличила продолжительность жизни самцов мышей. Авторы предположили, что такое увеличение связано с эффективным подавлением элементов LINE-1 и со снижением воспаления [12, 58]. В настоящее время перспективным направлением является разработка препаратов, увеличивающих активность негативных эпигенетических ингибиторов ревертазной активности SIRT6 и SIRT7, которая может быть полезной для превентивной медицины и для продления здорового долголетия. Вместе с тем влияние сиртуинов на долголетие остается дискуссионным вопросом, и подлежит дальнейшему изучению [13].

Значительный вклад в нестабильность генома при старении также вносит нестабильность рибосомальной ДНК (рДНК). Например, было показано, что с возрастом в повторах рДНК наблюдается повышенный мутагенез, что приводит впоследствии к агрегации белков и считается критическим фактором старения клеток. Как оказалось, стабильность повторов рДНК зависит от работы белка ATXN2 (ортолог в дрожжах Pbp1). ATXN2 поддерживает генетическую стабильность клеток и увеличивает продолжительность жизни при эктопической экспрессии, подавляя формирование гибридов РНК–ДНК и таким образом стабилизируя повторы рДНК. Мутация в гене приводит к нарушению стабильности повторов рДНК, однако полностью блокирует транспозицию мобильных элементов [88].

Нокаут незаменимого для циркадных ритмов гена BMAL1 (также известного как ARNTL, сокр. от [англ. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1](#)) ускоряет старение и, одновременно с этим,

317 способствует активации транспозабельной активности в клетках человека и
318 приматов. Таким образом, кроме участия в регуляции циркадных ритмов,
319 BMAL1 участвует в стабилизации гетерохроматина и предотвращении
320 активации LINE1, способных стимулировать сенесцентность в клетках
321 приматов и человека [72].

322 В настоящее время существует несколько принципиальных подходов,
323 которые в перспективе могут стать ключевыми в борьбе с нарастающей с
324 возрастом генетической нестабильностью в клетках организма.

325

326 5. Ингибиторы обратных транскриптаз

327 Одним из подходов, позволяющих снизить вероятность перемещения
328 ретротранспозонов по геному, является создание препаратов-ингибиторов
329 ревертаз. Такие препараты в настоящее время используются для лечения
330 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Обоснование применения
331 ингибиторов ОТ против ретровирусов состоит в том, что активность
332 ретротранспозонов и ретровирусов полностью зависит от эндогенной ОТ-
333 активности, которая позволяет генетическому материалу вируса встраиваться
334 в геном эукариот.

335 Препараты, блокирующие ревертазы, подразделяются на несколько
336 основных типов: нуклеозидные (например, зидовудин или ламивудин),
337 нуклеотидные (например, фосфазид) и ненуклеозидные (например,
338 делавердин). Первые две группы имеют ряд нежелательных побочных
339 эффектов, так как являются структурными аналогами естественных
340 субстратов эндогенных ревертаз (например, ядерной или митохондриальной
341 теломераз). Именно поэтому для них характерна относительно высокая
342 токсичность в отношении клеточных организмов. Группа ненуклеозидных
343 ингибиторов обратной транскриптазы взаимодействует с аллостерическим
344 участком связывания фермента, а потому обладает гораздо большей
345 избирательностью действия и меньшей токсичностью. Более того, для

346 некоторых экспериментальных препаратов этой группы была показана
347 способность эффективно угнетать ревертазы внутриклеточного
348 происхождения, оказывая влияние на процессы пролиферации и
349 дифференциации клеток [10, 112, 113].

350 Все перечисленные блокаторы обратных транскриптаз клеточного
351 происхождения, в той или иной мере, блокируют активность
352 ретротранспозонов, что снижет повреждение ДНК и возраст-зависимое,
353 «стерильное» воспаление. Так, предложены нуклеозидные препараты,
354 которые могут быть перенацелены для борьбы с возраст-зависимыми
355 изменениями [14]. Снижение системного воспаления снижает риски развития
356 диабета 2-го типа и нейродегенеративных заболеваний, связанных с
357 воспалением [6]. Как показали исследования, ВИЧ-инфекция значительно
358 ускоряет старение организма, тогда как антиретровирусная терапия
359 ингибиторами обратных транскриптаз ВИЧ-инфицированных снижает
360 биологический возраст, детектируемый по эпигенетическим маркерам [114].
361 Ингибитор обратной транскриптазы ЗТС защищает от когнитивных
362 нарушений, потенциально вызванных возраст-ассоциированным повышением
363 активности мобильных элементов, улучшает когнитивную функцию и
364 уменьшает нейровоспаление у старых мышей дикого типа, сохраняет здоровье
365 нейронов при старении животных [132]. Кроме того, ингибирование
366 активности эндогенной обратной транскриптазы задерживает рост опухолей,
367 поскольку в некоторых случаях при трансформации клеток в опухолевые
368 наблюдается увеличение активности ОТ [115]. Так, трансформированные
369 клеточные линии, обработанные нуклеозидным ингибитором ОТ-
370 активности, Невирапином, значительно снижали скорость роста клеток и
371 склонялись к дифференцировке [74].

372 Современная высокоактивная антиретровирусная терапия основана на
373 применении «лекарственных коктейлей», включающих нуклеотидные,
374 нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы вирусной обратной

375 транскриптазы. Такого рода комплексное воздействие позволяет
376 контролировать репликацию вируса, его внедрение в геном и, главное, сводит
377 к минимуму образование лекарственно устойчивых у мутантных штаммов
378 вируса. Одним из наиболее известных представителей класса нуклеозидных
379 блокаторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 является азидотимидин. Несмотря
380 на то, что это довольно старый и токсичный препарат, он до сих пор
381 используется как часть комплексной антиретровирусной терапии ВИЧ-
382 инфекции и СПИДа [18].

383 Как указано выше, более привлекательной с точки зрения применения в
384 клинике является группа ненуклеозидных блокаторов обратной
385 транскриптазы. Для применения в зарубежной и отечественной клинической
386 практике было одобрено несколько препаратов: Невирапин, Ифавиренц,
387 Делавирдин (в РФ не применяется), Этравирин и Рилпивирин [1, 56],
388 Доравирин, Элсульфавирин и Айнуровирин.

389 Хотя, благодаря своей эффективности, препараты этой группы нашли
390 широкое применение в клинике, такие препараты имеют ряд побочных
391 эффектов, включая подавление активности теломеразы, митохондриальной
392 ДНК-полимеразы, и обладают другими системными побочными эффектами
393 [6].

394 Так, Невирапин в ходе метаболических превращений образует
395 хинониминные интермедиаты, с чем связана его гепатотоксичность [76,
396 117]. В еще большей степени гепатотоксические свойства проявляются у
397 Делавирдина, в связи с чем этот препарат уже покидает клиники [62].

398 С учетом того, что ненуклеозидные ингибиторы репликации ВИЧ
399 являются курсовыми препаратами, которые применяются в комплексе с
400 другими противовирусными средствами, гепатотоксичность является
401 ахиллесовой пятой каждого из них. Кроме того, более новый препарат
402 Ифавиренц обладает психотропными свойствами [8] за счет аффинности к
403 ГАМК [51] и серотонин-реактивным структурам ЦНС [26] (в развивающихся

404 странах Ифавиренц используют для курения в качестве одурманивающего
405 средства [27]), а в ходе биотрансформации Ифавиренц образует метаболиты с
406 выраженными нефротоксическими свойствами [81]. Таким образом, препарат,
407 обладающий нейро- и нефротоксичностью для курсового и тем более для
408 профилактического применения, непригоден и нуждается в безопасной
409 замене.

410 Новое поколение препаратов группы DAPY (2,4-
411 дианилинопиримидины), Этравирин (TMC125) и Рилпивирин, были введены
412 в клиническую практику. Однако оба эти вещества, в особенности Этравирин,
413 проявили серьезный побочный эффект – кардиотоксичность – в
414 постмаркетинговых [90, 136].

415 В 2018 году на рынок был выведен ещё один блокатор обратной
416 транскриптазы ВИЧ-1 – Доравирин [29]. Пока не накоплен должный объём
417 данных о постмаркетинговых исследованиях этого медикамента, в связи с чем
418 сложно делать однозначные выводы о его эффективности, равно как и
419 выраженности побочных эффектов. Тем не менее, химическая структура
420 Доравирина, построенная по принципу Этравирина и Рилпивирина [31], из
421 ароматических и гетероциклических ядер, связанных между собой
422 одноатомными sp^3 -гибридными мостиками, может также вызывать
423 кардиотоксические эффекты, как и в случае упомянутых выше производных
424 ряда DAPY. Продолжением эксплуатации данного хемотипа (хотя и с
425 биоизостерической заменой гетероядерных фрагментов в составе молекулы
426 бензольными циклами) стала разработка фирмы Hoffman La Roche
427 [US20100063154], выведенная на Российский рынок отечественной компанией
428 Viriom – препарат Элсульфавирин [4]. Это пролекарственный препарат,
429 который декларируется как средство первого выбора при лечении СПИДа и
430 ВИЧ-инфекции в России.

431 Особняком среди перечисленных препаратов стоит совместная
432 разработка исследователей Китая и Кореи – препарат Айнувирин [15, 92].

433 Именно этот новый препарат, судя по его химической структуре [82] и данным
434 первичных исследований [126], имеет шанс стать наименее токсичным и
435 наиболее активным среди выведенных на рынок ненуклеозидных блокаторов
436 ревертазы ВИЧ-1.

437 Ввиду совокупности фармакодинамических и
438 фармакокинетических параметров, современные ингибиторы обратных
439 транскриптаз, используемые при лечении ВИЧ, пока не могут быть в полной
440 мере использованы как профилактические средства для предотвращения
441 генетической нестабильности или предотвращения перехода клеток в
442 сенесцентное состояние и требуют дальнейшего совершенствования. Остается
443 актуальным поиск новых субстанций, в том числе и природного
444 происхождения, для снижения побочных эффектов.

445 Исследование ингибиторов ретровирусной активности природного
446 происхождения, возможно, выявит новые вещества, блокирующие вирусную
447 и ретротранспозонную активность. Например, Ресвератрол нетоксичен и
448 обладает подтвержденной антивирусной активностью против широкого
449 спектра вирусов, включая вирусы простого герпеса, папилломавирусы, вирус
450 острого респираторного синдрома и вирус гриппа. Более того, показана
451 высокая активность Ресвератрола в подавлении генетической нестабильности
452 после радиационного повреждения через активацию AMPK/SIRT7/HMGB1
453 сигнального пути [54]. Недавние данные указывают на то, что Ресвератрол или
454 его более биодоступный аналог Птеростильбен в комбинации с
455 нуклеотидными ингибиторами ОТ активности полностью блокируют
456 репликацию вируса иммунодефицита человека в CD4⁺ Т-клетках [20].

457 В настоящее время ведется разработка серии малых молекул, способных
458 ингибировать эндонуклеазную ферментативную активность белка ORF2
459 мобильного элемента LINE-1. Эти ингибиторы снижали ретротранспозицию
460 LINE-1, повреждение ДНК, воспаление и риск образования сенесцентных
461 клеток [33].

462 Таким образом, ингибирование активности обратной транскриптазы, а
463 также эндонуклеазной активности белка ORF2, подавляет транспозицию в
464 геном и может рассматриваться для дальнейшей фармакологической
465 разработки как новый подход для создания профилактических средств,
466 подавляющих генетическую нестабильность и возраст-зависимое воспаление
467 [33].

468

469 **6. Механизмы образования сенесцентных клеток как результат** 470 **генетической нестабильности и инфекционной активности**

471 Генетическая нестабильность, повреждение хромосомного аппарата,
472 активирует ответ на повреждение ДНК – DNA damage response – DDR
473 сигнальный путь. DDR сигнальный путь, в свою очередь, активирует
474 клеточный стресс и переход клеток в состояние сенесцентности, что вызывает
475 хроническое воспаление и, как следствие, истощение и старение иммунной
476 системы. Прямым следствием этого является снижение эффективности
477 противодействия организма инфекциям и способности распознавать и удалять
478 поврежденные, апоптотические и сенесцентные клетки.

479 Сенесцентная клетка перестает делиться (экспрессируя маркеры
480 остановки клеточного цикла p16, p21, p27) и приобретает специфический
481 секреторный фенотип, SASP (senescence-associated secretory phenotype /
482 ассоциированный с сенесцентностью секреторный фенотип). SASP
483 характеризуется секрецией серии провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1b,
484 IL-6, IL-8, IL11, CCL2), металлопротеиназ и молекул, называемых сигналами
485 опасности DAMPs (damage-associated molecular patterns) и, в случае
486 сенесцентности, вызванной эндогенными патогенами, PAMPs (pathogen-
487 associated molecular patterns) [77].

488 Сенесцентные клетки увеличивают общий воспалительный фон всего
489 организма и провоцируют воспалительное старение. Системное воспаление
490 нарушает регуляцию всех органов и тканей организма и становится триггером

491 таких патологий, как диабет, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные
492 заболевания и заболевания иммунной системы. Повышенный уровень
493 пролиферации клеток окружающих тканей под воздействием воспалительных
494 факторов стимулирует мутагенез и ускоряет их онкотрансформацию [98].

495 В то же время образование сенесцентных нефункциональных клеток
496 является компенсаторным механизмом, предотвращающим вирусное или
497 злокачественное преобразование клеток. Реакция на повреждение ДНК
498 задействует механизм тонкой регуляции клеточного деления, отключая
499 естественную пролиферацию, дифференцировку и включая клеточные
500 механизмы сенесцентности, запрещая таким образом вирусам и мобильным
501 элементам, пользуясь результатами мутагенеза, контролировать клеточное
502 деление и дифференцировку.

503 В молодом возрасте сенесцентные клетки эффективно распознаются и
504 удаляются клетками иммунитета. В пожилом возрасте, при увеличении
505 повреждения ДНК и нарушении транскрипции, увеличивается количество
506 сенесцентных клеток, замещающих собой функциональные клетки. В
507 условиях повышающейся с возрастом генетической нестабильности, мутации
508 в ключевых генах DDR сигнального пути, который является важным
509 составляющей защиты клеток от повреждений, способны привести к
510 малигнизации клеточных популяций. Серия таких генов, в которых возникают
511 мутации, является мишенями для современных стратегий борьбы с
512 опухолевыми клетками хорошо известна: BRCA1/2, ATM, ATR, CHK1 и
513 CHK2, DNA-PK и WEE1 [97].

514 Другим механизмом, способствующим появлению сенесцентных
515 клеток, является инфицирование вирусами и другими инфекционными
516 агентами. В случае ослабления иммунной системы, вирусы, которые
517 находились с ней в конкурентном балансе, способны формировать очаги
518 воспаления или вызывать стресс и сенесцентность клеток, в том числе клеток
519 иммунной системы [52]. В то время как в молодом возрасте иммунная система

520 распознает клетки с активными ретротранспозонами как зараженные
521 вирусами, вызывая иммунную реакцию по удалению клеток с повышенной
522 транспозабельной активностью, возрастное повышение активности
523 транспозонов способно вызывать сенесцентность клеток и является
524 неблагоприятным фактором для развития заболеваний, ассоциированных с
525 возрастом [41].

526 Исследование в Пакистане показало ассоциацию между большой
527 нагрузкой цитомегаловируса (CMV) в крови и смещением соотношения
528 CD4/CD8, что авторы связывают с более ранним старением и большим
529 количеством сенесцентных клеток иммунной системы. Хроническое течение
530 и периодические рецидивы CMV инфекции у человека приводят к постоянной
531 активации Т-клеток, что считается драйвером иммунного старения у людей.
532 Как отмечают авторы, ускоренное CMV-зависимое старение иммунной
533 системы отмечается после полового созревания и значительно ускоряется
534 после инволюции тимуса [122], то есть в период сокращения притока наивных
535 клеток из тимуса. Примечательно, что такое же резкое снижение CD4⁺ Т-
536 клеток при неизменном количестве CD8⁺ Т-клеток наблюдали при болезни
537 Альцгеймера [66], что может также свидетельствовать об ускоренном
538 старении CD4⁺ лимфоцитов и их роли в патогенезе заболевания.

539 Роль в ВИЧ в иммунном старении также широко известна. Такое
540 иммунное старение ассоциировано с накоплением клеток T_{EMRA} – terminal
541 effector memory T cells – индуцированное ВИЧ инфекцией [44]. Иммунное
542 старение с накоплением T_{EMRA} и сенесцентных клеток наблюдалось даже у
543 детей, инфицированных ВИЧ, что сопровождалось снижением экспрессии
544 CD28, CD31 (фенотип недавних эмигрантов из тимуса) и увеличением
545 экспрессии CD57 – маркера клеток памяти и старения Т-лимфоцитов [39, 110].

546 Повышение количества сенесцентных Т-клеток в циркуляции крови
547 обнаружено при кожном лейшманиозе. Авторы характеризуют их как
548 истощенные клетки памяти с фенотипом CD57⁺ KLRG-1⁺ и γH2AX⁺,

549 отличающиеся низкой экспрессией hTERT и короткими теломерами. Эта
550 популяция Т-клеток продуцировала высокие уровни воспалительных
551 цитокинов и составляла существенную частью из популяции $T_{EMRA} -$
552 $CD45RA^+CD27^-$ [25].

553 Кроме того, показана ассоциация увеличения количества T_{EMRA} и
554 сенесцентных клеток в циркуляции крови с нейродегенеративными
555 заболеваниями и ускоренным старением. Такая же ассоциация показана при
556 хронической инфекции вирусом Эпштейна–Барр [48, 49, 106].

557 Обнаружено, также что вариации в составе вирусного генома а
558 кишечнике также связаны с воспалением и старением [104] и могут быть
559 причиной развития ряда заболеваний [60]. Большинство вирусов в кишечнике
560 — это бактериофаги, которые, возможно, помогают организму
561 контролировать численность условно-патогенных бактерий и поддерживать
562 здоровый микробиом для контроля воспаления.

563 В целом, увеличение сенесцентных клеток иммунной системы в
564 циркулирующей крови снижает эффективность борьбы с инфекциями. Связь
565 хронических инфекций с увеличением количества сенесцентных клеток и с
566 ускорением старения организма показана в серии современных работ и
567 отражена в обзорах по этой теме [69, 103, 128].

568 Вирусы, встраивающиеся в геном клеток или подвергающие
569 значительное количества клеток токсическому или пролиферативного стрессу,
570 дестабилизирующему геном, являются исключительно важным негативным
571 фактором развития сенесцентного состояния клеток иммунной системы и
572 всего организма, который в конечном счете приводит к ускорению процессов
573 старения.

574

575 **7. Сенолитики и сеноморфики как способ борьбы с**
576 **последствиями генетической нестабильности**

577 Возрастание генетической нестабильности с возрастом увеличивает
578 количество сенесцентных клеток с воспалительным фенотипом, в том числе
579 сенесцентных клеток иммунной системы [85]. В связи с этим многие научные
580 группы и индустриальные компании сосредоточены на синтезе сенолитиков –
581 соединений, удаляющих сенесцентные клетки из организма [121], а также
582 сеноморфиков – веществ, блокирующих секрецию сенесцентными клетками
583 факторов SASP для предотвращения воспалительного повреждения организма
584 [3, 94].

585 Сенесцентные клетки могут быть элиминированы воздействием на
586 различные факторы метаболических путей специфичных для сенесцентных
587 клеток, например препятствующие их переходу к апоптозу (senescent cell
588 antiapoptotic pathways, SCAP) [19]. Так, например, применение комбинации
589 дазатиниба и кверцетина снижает количество сенесцентных клеток и
590 секрецию факторов SASP. Первый блокирует антиапоптотические белки
591 семейства BCL-2, а второй, выступая одновременно, как антиоксидант и
592 ингибитор JAK–STAT сигнального пути, подавляет воспаление [67].
593 Применение сенолитиков, воздействующих на альтернативные сигнальные
594 пути сенесцентных клеток, является перспективным подходом при борьбе с
595 клетками с повышенной генетической нестабильностью, хронически
596 секретирующими воспалительные факторы, вызывающие заболевания,
597 ассоциированные с возрастным воспалением.

598 Исследуемые препараты демонстрируют сенолитическую активность *in*
599 *vitro* и на моделях животных *in vivo*, их эффективность в организме человека
600 все еще нуждается в дальнейших исследованиях и клинических испытаниях.
601 В настоящее время проводят клинические испытания ряда сенолитиков [19], а
602 также ищут новые подходы для идентификации кандидатных субстанций
603 [121], поскольку применение некоторых сенолитиков крайне ограничено из-за

их токсических эффектов. Некоторые статьи указывают на неубедительность доказательств эффективности комбинации дазатиниба и кверцетина в отношении снижения циркулирующих факторов SASP [57]. В связи с этим необходима разработка избирательных подходов элиминации сенесцентных и апоптотических клеток, а также блокировки факторов SASP [67].

Разработка сеноморфиков является менее популярным направлением в разработке препаратов. Действие сеноморфиков основано на блокировке метаболических путей, приводящих к экспрессии воспалительных цитокинов (SASP). Таким образом, сеноморфики нацелены на блокировку таких метаболических путей, как NF-κB, mTOR, IL-1α, p38 MAPK и другие. Было выяснено, что препарат метморфин, первоначально используемый для лечения диабета 2 типа, снижает смертность и развитие возраст-ассоциированных заболеваний у пациентов, а также увеличивает продолжительность жизни и улучшает состояние здоровья модельных животных. На модельных организмах показано, что метформин подавляет клеточное старение и экспрессию SASP, потенциально являясь геропротектором. Однако механизм действия этого препарата до сих пор остается неясным [141]. Другие перспективные либо применяемые в клинике препараты с потенциальными сенотерапевтическими эффектами были протестированы на предмет сеноморфной активности на модельных организмах и клеточных культурах и в настоящее время не достигли фазы клинических испытаний [73, 139, 141].

Таким образом, в настоящее время не существует фармацевтических препаратов, которые бы в полной мере отвечали комплексу требований средств профилактики старения и возраст-ассоциированных заболеваний. Общетоксические побочные эффекты субстанций-ингибиторов обратной транскриптазы, и в особенности токсическое действие на почки, поджелудочную железу, клетки нервной системы, а также неспецифическое воздействие современных сенолитиков и сеноморфиков на постмитотические

633 и терминально дифференцированные клетки, ограничивают их применение.
634 Зачастую к названным негативным свойствам описанных групп веществ
635 добавляется их выраженная способность вызывать лекарственную болезнь
636 печени как при однократном, так и при системном применении [19, 141].

637

638 **8. Вакцинация и таргетирование против сенесцентных клеток,** 639 **вирусов, эндогенных RTV/TE, ассоциированных с генетической** 640 **нестабильностью**

641 Следующим из рассматриваемых подходов борьбы с нарастающей
642 генетической нестабильностью, нефункциональными клетками и
643 воспалительными заболеваниями как результат вирусного инфицирования,
644 является вакцинация. Активация врожденного и адаптивного иммунного
645 ответа против сенесцентных клеток и клеток с повышенной генетической
646 нестабильностью представляется важной и актуальной задачей для
647 профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом. Вирус-
648 специфичные Т-клетки и антитела, распознающие вирусные эпитопы,
649 способны сдерживать рост популяции поврежденных и сенесцентных клеток,
650 реагируя на внутриклеточные эпитопы и стресс-молекулы [78].

651 Важными клетками, поддерживающими генетическую стабильность в
652 организме через контроль пролиферации и накопление клеток с повреждением
653 ДНК в организме, являются Т-клетки и естественные киллеры. Эти иммунные
654 клетки распознают стрессированные клетки и клетки с эктопическими
655 антигенами. Снижение с возрастом эффективности Т-клеточного ответа
656 снижает защитную реакцию против экзогенных ретровирусных инфекций, а
657 также реакцию на неоантигены, связанные с возраст-зависимой активностью
658 ретровирусов и ретротранспозонов [28, 41, 78].

659 Новые разработки CAR-T терапевтических продуктов позволили
660 продвинуться в области контроля сенесцентных клеток и возрастных
661 патологий. Так, успешно испытаны CAR-T вакцины, направленные на

662 маркеры сенесцентных клеток NKG2D, CD26 (DPP4), uPAR. Применение
663 CAR-T вакцин позволило снизить популяцию сенесцентных клеток у мышей
664 и предотвратить воспалительные патологии [7, 61, 123]. Также удачным было
665 удаление сенесцентных клеток, экспрессирующих лиганды MICA и ULBP2 к
666 рецепторам активированных естественных киллеров, что опосредует их
667 направленную цитотоксичность [111]. Кроме того, иммунизация против
668 CD153 позволила снизить популяцию сенесцентных CD8⁺ Т-клеток у мышей
669 [140]. Ингибиторы контрольных точек, которые экспрессируются на
670 сенесцентных клетках, также рассматриваются рядом авторов как
671 потенциальные мишени для активации гуморального ответа против
672 сенесцентных клеток (PD-L1, CTLA4) [93].

673 Гуморальный ответ также является важным фактором сдерживания
674 накопления стареющих популяций иммунных клеток. Показано, что
675 направленное удаление отдельных клеточных популяций стволовых клеток
676 крови, пролиферирующих в результате мутаций или хронической стимуляции,
677 с помощью специфичных антител способно замедлить воспалительное
678 старение и склонность стареющей иммунной системы производить
679 преимущественно миелоидные клетки [108].

680 В то же время иммунизация против вирусов, способных повреждать
681 геном, позволяет настроить иммунную систему на распознавание клеток с
682 повышенной генетической нестабильностью. Так, цитомегаловирус (CMV)
683 вовлечен в пролиферативный стресс. Эктопическая экспрессия вирусных
684 генов IE72 и IE86 в клетках человека индуцирует репликативный стресс и
685 увеличивает геномную нестабильность [79]. Кроме того, как показали
686 недавние исследования, CMV, интерферируя с DDR каскадом, вызывает
687 состояние сенесцентности как в гематопоэтических, так и в эпителиальных
688 клетках. Так, в зараженных первичных клетках эпителия почечных канальцев
689 наблюдали снижение экспрессии ламинина B1 и KI67 и повышенную
690 секрецию IL-6 и IL-8. Все эти изменения являются общепризнанными

691 признаками сенесцентности клеток. Секреция IL-6 этими клетками приводила
692 к репликативному стрессу в соседних неинфицированных клетках, что также
693 вызывало у них сенесцентное состояние [101]. CMV ассоциируют не только с
694 ускоренным старением, но и с рядом опасных онкологических заболеваний,
695 включая глиобластомы и лимфомы. Более того, у женщин, инфицированных
696 CMV, значительно повышен риск дефектов развития плода. Компания
697 Moderna (США) разрабатывает первую РНК-вакцину (mRNA-1647) против
698 CMV. В настоящее время вакцина проходит этап клинических испытаний [50].

699 Помимо этого, около 90% взрослого населения мира являются
700 носителями вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), заражаясь им в раннем возрасте.
701 Синтезируя белок EBNA1, который прямо связывается 11й хромосомой и
702 вызывает двухцепочечные разрывы ДНК, вирус инициирует повреждение
703 генома [35]. Ряд злокачественных новообразований, в том числе рак
704 носоглотки, желудка, легких, печени, пищевода, молочной железы, шейки
705 матки и др., ассоциированы с присутствием этого вируса в клетках [137].
706 Также считается, что ВЭБ является первоначальным триггером рассеянного
707 склероза. При этом авторы отмечают, что лишь у небольшой части
708 зараженных вирусом людей развивается рассеянный склероз (1 из 500
709 позитивных на вирус в течении 10 лет). Однако у ВЭБ-негативных пациентов
710 рассеянный склероз развивается с частотой 1 из 10000, что говорит о вкладе
711 вирусного повреждения в развитие болезни. Таким образом, массовая
712 вакцинация против ВЭБ может значительно снизить распространенность
713 рассеянного склероза в человеческой популяции [106] и снизить риск развития
714 ряда онкологических заболеваний. Разработка вакцины против ВЭБ является
715 важной задачей по предотвращению и снижению распространенности
716 вышеназванных онкологических заболеваний, мононуклеоза, рассеянного
717 склероза. По-видимому, вакцинация также может снизить риск возникновения
718 генетической нестабильности клеток. В настоящее время компания WestGene
719 (Китай) разрабатывает вакцину WGc-043 против этого вируса. Результаты

720 первой фазы клинических испытаний доказали безопасность и высокую
721 иммуногенность вакцины [37]. Биотехнологическая компания Moderna также
722 объявила о начале испытаний новой мРНК вакцины (mRNA-1189) против
723 ВЭБ. В настоящее время в рамках проведения клинических испытаний
724 вакцину испытывают на предмет безопасности и иммуногенности [142].

725 Вирус папилломы человека (ВПЧ) тоже вызывает генетическую
726 нестабильность. Некоторые его штаммы являются высокоонкогенными. В
727 серии исследований сообщалось о влиянии экспрессии онкогенов ВПЧ Е6 и
728 Е7 на практически все основные механизмы репарации ДНК в клетках. Это
729 является фактором, вызывающим повышенную генетическую нестабильность
730 [99]. При этом профилактическая прививка снижает риск развития рака
731 половых органов и рака мочевого пузыря [127].

732 Показатели внутрибольничной смертности от сердечной
733 недостаточности были почти в три раза ниже у пациентов, которым была
734 сделана профилактическая прививка от гриппа и от пневмонии. Согласно
735 результатам последних клинических испытаний, объявленных Европейским
736 обществом кардиологов, такая зависимость наблюдалась даже при острых
737 вирусных инфекциях, для которых не показано прямое повреждение ДНК [11].

738 Эти исследования подтверждают, что регулярная вакцинация даже
739 традиционными вакцинами спасает жизни людей в предпенсионном и
740 пенсионном возрасте от самого вируса и, в еще большей степени, от
741 осложнений от инфекционных заболеваний, включая токсическое
742 повреждение клеток и их генома.

743 В то же время, в связи с развитием в последнее десятилетие РНК-вакцин
744 и массовой вакцинации ими, все больше вопросов возникает о роли
745 эндогенных ОТ во внедрении РНК-вакцин в геном, провоцирующем
746 нестабильность последнего. Особенно это проблематично в пожилом
747 возрасте, когда активность ОТ возрастает. В литературе недостаточно данных,
748 подтверждающих или опровергающих способность мРНК к внедрению в

749 геном через эндогенные ОТ ретроэлементов. Это обосновывает
750 необходимость соответствующих исследований по возможным механизмам
751 внедрения РНК-вакцин, мутагенезу ДНК и нестабильности генома, равно как
752 и высокопроизводительному скринингу ингибиторов эндогенных ОТ для
753 снижения риска возникновения нестабильности генома при вакцинации.
754 Данные исследования являются приоритетной задачей для обеспечения
755 безопасности РНК-вакцин, в особенности, для лиц пожилого возраста [32].

756 На этапе разработки находятся вакцины против ряда вирусов,
757 вызывающих ускоренное старение и возраст-ассоциированные заболевания.
758 Синтез и валидация веществ, предотвращающих генетическую
759 нестабильность, клеточный стресс, переход клеток к сенесцентному
760 состоянию – а значит и предотвращающих возрастные изменения –
761 потенциально предотвратит патологии, связанные с возрастом, и продлит
762 активное долголетие.

763 **Заключение**

764 Превентивная медицина, при кажущемся значительном увеличении
765 затрат, позволяет предотвратить серьезные патологии на ранних стадиях,
766 таким образом снижая нагрузку на систему здравоохранения. Особенно это
767 касается возможности продлить активный возраст, сохраняя при этом резерв
768 человеческих трудовых ресурсов при глобальном старении населения планеты
769 и, в том числе, России.

770 Старение представляет собой многофакторный комплексный процесс,
771 биомолекулярные механизмы которого пока недостаточно изучены и не
772 сводятся только к нарастанию генетической нестабильности и образованию в
773 организме сенесцентных клеток. Однако геномная нестабильность является
774 осевым фактором возникновения и развития патологий, ассоциированных с
775 возрастом. Основой постижения механизмов старения является вскрытие
776 первоначальных, базовых причин старения и возрастных патологий.
777 Исследования последних лет показали, что одной из важных базовых причин

778 старения организма является прогрессирующая с возрастом генетическая
779 нестабильность. Причинами такой нестабильности является возрастное
780 ослабление генетического и эпигенетического контроля, в том числе над
781 активностью эндогенных обратных транскриптаз, а также возрастное
782 ослабление иммунного надзора, связанное с инволюцией тимуса, снижением
783 продукции костным мозгом гемопоэтических предшественников и
784 накоплением сенесцентных и истощённых популяций иммунной системы. Все
785 эти факторы ослабляют эффективность иммунного надзора, снижая очистку
786 организма от инфицированных вирусами клеток, апоптотических,
787 истощенных и сенесцентных клеток. В результате таких событий
788 активируются воспалительные сигнальные пути, повышается канцерогенез,
789 риски нейродегенеративных заболеваний, сердечно-сосудистых патологий и
790 диабета.

791 Перспективным направлением фармакологии является разработка и
792 внедрение препаратов, блокирующих или предотвращающих воздействие
793 биогенных факторов на генетический аппарат. Это позволит осуществлять
794 профилактику возраст-ассоциированных заболеваний. Такие препараты как
795 ингибиторы ОТ и эндонуклеазной активности ретровирусов,
796 ретротранспозонов, блокаторы другой вирусной активности, а также
797 препараты, элиминирующие сенесцентные клетки – сенолитики – и
798 блокирующие негативное воздействие SASP – сеноморфики – должны
799 составлять основу возрастной профилактики патологий. Применение
800 антиретровирусных препаратов способно замедлять наступление патологий,
801 ассоциированных с возрастом, предотвращая преждевременное старение,
802 связанное с активацией ретротранспозонов и ретровирусов в отдельных
803 клеточных популяциях [100, 141].

804 Другим важным направлением снижения генетической нестабильности
805 в отдельных клеточных популяциях является иммунизация с целью удаления
806 поврежденных, генетически нестабильных и сенесцентных клеток.

807 Иммунизация может проводиться против аминокислотных
808 последовательностей оболочек ретровирусов и против функциональных
809 эпитопов критических ферментов ретровирусов/ретротранспозонов, а также
810 эпитопов сенесцентных клеток. Иммунизация против наиболее эволюционно
811 молодых ретровирусов потенциально наиболее безопасна для организма,
812 поскольку, в отличие от эволюционно древних транспозонов, они не были
813 включены в процессы эмбрионального развития и V(D)J рекомбинацию [68].

814 Кроме того, представляется перспективным разработка
815 препаратов, направленных на усиление репарации ДНК [40, 54].

816 Таким образом, данные, представленные в обзоре, демонстрируют
817 необходимость дальнейшего изучения причин генетической нестабильности,
818 связанных с эндогенными, экзогенными факторами и механизмами
819 сенесцентности. Помимо этого, для обеспечения активного и здорового
820 долголетия населения необходимо развивать фармакологические и
821 иммунологические подходы для контроля клеточных патологий, связанных с
822 генетической нестабильностью и сенесцентностью.

823 **Благодарности**

824 Результаты получены при финансовой поддержке исследования,
825 реализуемого в рамках государственной программы федеральной территории
826 «Сириус» «Научно-технологическое развитие федеральной территории
827 «Сириус» (Соглашение №18-03 от 10/09/2024).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

Рыбцов С. А. – к.б.н., руководитель ресурсного центра клеточных технологий и иммунологии, Научно-технологический университет «Сириус»,

Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия;

АНОО ВО Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия ‘

адрес: Федеральная территория «Сириус», Олимпийский пр-т, 1;

телефон: 8(928)231-31-88;

e-mail: rybtsov.sa@talantiuspeh.ru

Rybtsov S. A., PhD, Head, Resource Center for Cell Technologies and Immunology, Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation;

Sirius University of Science and Technology, 354340 Sirius, Russia;

address: Olympic Avenue, 1, Sirius, Krasnodar Region, Russian Federation;

telephone: 8(928)231-31-88;

e-mail: rybtsov.sa@talantiuspeh.ru

Блок 2. Информация об авторах

Лысакова Елена Васильевна – аспирант, младший научный сотрудник, направление «Иммунобиология и биомедицина», Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

Lysakova E.V., Postgraduate student, Junior Staff Scientist, Division of Immunobiology and Biomedicine, Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation

Бурак М.Ю. – магистрант, Научно-технологический университет «Сириус»,
Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

Burak M.Yu., Master's degree student, Sirius University of Science and
Technology, Krasnodar Region, Russian Federation

Навроцкий М.Б. – к.ф.н., руководитель группы «Медицинская химия»,
направление «Медицинская биотехнология», Научно-технологический
университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский
край, Россия

Navrotsky M.B., PhD, Head, Medical Chemistry group, Division of Medical
Biotechnology, Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region,
Russian Federation

Блок 3. Метаданные статьи

ВЛИЯНИЕ ВИРУСОВ И РЕТРОТРАНСПОЗОНОВ НА ГЕНЕТИЧЕСКУЮ
НЕСТАБИЛЬНОСТЬ И СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА

IMPACT OF VIRUSES AND RETROTRASPOSONS ON GENETIC
INSTABILITY AND AGING

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ВИРУСЫ И СТАРЕНИЕ

VIRUSES AND AGING

Ключевые слова: генетическая нестабильность, возрастные патологии,
ретроэлементы, ретровирусы, онковирусы, ингибитор обратной
транскриптазы, сенесцентность, вакцинация, профилактическая медицина.

Keywords: genetic instability, age-associated pathologies, retroelements, retroviruses, oncoviruses, reverse transcriptase inhibitor, senescence, vaccination, preventive medicine.

Обзоры

Количество страниц текста – 29,

количество таблиц – 0,

количество рисунков – 0.

06.12.2024.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1	Власова О. А., Антонова И. А., Магомедова Х. М., Усолкина М. А., Кирсанов К. И., Белицкий Г. А., Якубовская М. Г. Потенциальные возможности использования в онкологии ингибиторов обратной транскриптазы вирусов // Успехи молекулярной онкологии, 2024. Т. 11, С. 8-28.	Vlasova, O. A., Antonova, I. A., Magomedova, H. M., Usolkina, M. A., Kirsanov, K. I., Belitsky, G. A., Yakubovskaya, M. G. Potential to use of viral reverse transcriptase inhibitors in oncology. Successes of molecular oncology, 2024, vol. 11, pp. 8-28.	10.17650/2313-805x-2024-11-2-8-28
2	Ганковская Л. В., Артемьева О. В., Греченко В. В., Насаева Е. Д., Хасанова Е. М. Возраст-ассоциированные	Gankovskaya L. V., Artemyeva O. V., Grechenko V. V., Nasaeva E. D., Khasanova E. M. Age-associated diseases: the role of the inflammasome complex.	10.33029/1816-2134-2023-44-5-640-652

	заболевания: роль инфламмасомного комплекса // Иммунология. 2023. Т. 44, № 5, С. 640-652.	Immunologiya, 2023, vol. 44, no. 5, pp. 640-652.	
3	Масютина А. М., Пашенков М. В., Пинегин Б. В. Клеточное старение: механизмы и клиническое значение // Иммунология. 2024. Т. 45, № 2, С. 221-234.	Masyutina A. M., Pashenkov M. V. Cellular senescence: mechanisms and clinical implications. Immunologiya, 2024, vol. 45, no. 2, pp. 221-234.	10.33029/1816-2134-2024-45-2-221-234
4	Al-Salama Z.T. Elsulfavirine: First Global Approval. Drugs, 2017, vol. 77, no. 16, pp. 1811-1816.		10.1007/s40265-017-0820-3
5	Ahmadi Ghezeldasht S., Blackbourn D.J., Mosavat A., Rezaee S.A. Pathogenicity and virulence of human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) in oncogenesis: adult	-	10.1080/10408363.2022.2157791

	T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 2023, vol. 60, no. 3, pp. 189-211.		
6	Ambati J., Magagnoli J., Leung H., Wang S.B., Andrews C.A., Fu D., Pandey A., Sahu S., Narendran S., Hirahara S., Fukuda S., Sun J., Pandya L., Ambati M., Pereira F., Varshney A., Cummings T., Hardin J.W., Edun B., Bennett C.L., Ambati K., Fowler B.J., Kerur N., Röver C., Leitinger N., Werner B.C., Stein J.D., Sutton S.S., Gelfand B.D. Repurposing anti-inflammasome NRTIs for improving insulin sensitivity and reducing type 2 diabetes	-	10.1038/s41467-020-18528-z

	development. Nat Commun., 2020, vol. 11, no. 1, pp. 4737.		
7	Amor C., Feucht J., Leibold J., Ho Y.J., Zhu C., Alonso-Curbelo D., Mansilla-Soto J., Boyer J.A., Li X., Giavridis T., Kulick A., Houlihan S., Peerschke E., Friedman S.L., Ponomarev V., Piersigilli A., Sadelain M., Lowe S.W. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. Nature, 2020, vol. 583, no. 7814, pp. 127-132.	-	10.1038/s41586-024-07197-3
8	Apostolova N., Funes H.A., Blas-Garcia A., Galindo M.J., Alvarez A., Esplugues J.V. Efavirenz and the CNS: what we	-	10.1093/jac/dkv183

	already know and questions that need to be answered. J. Antimicrob. Chemother., 2015, vol. 70, no. 10, pp. 2693-2708.		
9	Baldwin E.T., van Eeuwen T., Hoyos D., Zalevsky A., Tchesnokov E.P., Sánchez R., Miller B.D., Di Stefano L.H., Ruiz F.X., Hancock M., Işik E., Mendez-Dorantes C., Walpole T., Nichols C., Wan P., Riento K., Halls-Kass R., Augustin M., Lammens A., Jestel A., Upla P., Xibinaku K., Congreve S., Hennink M., Rogala K.B., Schneider A.M., Fairman J.E., Christensen S.M., Desrosiers B., Bisacchi G.S., Saunders O.L., Hafeez N., Miao W.,	-	10.1038/s41586-023-06947-z

	<p>Kapeller R., Zaller D.M., Sali A., Weichenrieder O., Burns K.H., Götte M., Rout M.P., Arnold E., Greenbaum B.D., Romero D.L., LaCava J., Taylor M.S. Structures, functions and adaptations of the human LINE-1 ORF2 protein. Nature, 2024, vol. 626, no. 7997, pp. 194-206.</p>		
10	<p>Bartolini S., Mai A., Artico M., Paesano N., Rotili D., Spadafora C., Sbardella G. 6-[1-(2,6-Difluorophenyl)ethyl]pyrimidinones Antagonize Cell Proliferation and Induce Cell Differentiation by Inhibiting (a Nontelomeric) Endogenous Reverse</p>		10.1021/jm0507330

	Transcriptase. Journal of Medicinal Chemistry, 2005, vol. 48, no. 22, pp. 6776-6778.		
11	Bhatt A.S., DeVore A.D., Hernandez A.F., Mentz R.J. Can Vaccinations Improve Heart Failure Outco mes?: Contemporary Data and Future Directions. JACC Heart Fail., 2017, vol. 5, no. 3, pp. 194-203.	-	10.1016/j.jchf.2016.12.007
12	Bi S., Liu Z., Wu Z., Wang Z., Liu X., Wang S., Ren J., Yao Y., Zhang W., Song M., Liu G.H., Qu J. SIRT7 antagonizes human stem cell aging as a heterochromatin stabilizer. Protein Cell, 2020, vol. 11, no. 7, pp. 483-504.	-	10.1007/s13238-020-00728-4
13	Brenner C. Sirtuins are Not Conserved Longevity Genes.	-	10.1093/lifemeta/loac025

	Life Metab., 2022, vol. 1, no. 2, pp. 122-133.		
14	Brochard T., McIntyre R.L., Houtkooper R.H., Seluanov A., Gorbunova V., Janssens G.E. Repurposing nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) to slow aging. Ageing Res. Rev., 2023, vol. 92, p. 102132.		10.1016/j.arr.2023.102132
15	Buckheit R.W. Jr., Watson K., Fliakas- Boltz V., Russell J., Loftus T.L., Osterling M.C., Turpin J.A., Pallansch L.A., White E.L., Lee J.W., Lee S.H., Oh J.W., Kwon H.S., Chung S.G., Cho E.H. SJ-3366, a unique and highly potent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of human		10.1128/AAC.45.2.393-400.2001

	immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) that also inhibits HIV-2. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> , 2001, vol. 45, no.2, pp. 393-400.		
16	Budzik K.M., Nace R.A., Ikeda Y., Russell S.J. Evaluation of the stability and intratumoral delivery of foreign transgenes encoded by an oncolytic Foamy Virus vector. <i>Cancer Gene Ther.</i> , 2022, vol. 29, no. 8-9, pp. 1240-1251.	-	10.1038/s41417-022-00431-y
17	Calcinotto A., Kohli J., Zagato E., Pellegrini L., Demaria M., Alimonti A. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. <i>Physiol. Rev.</i> , 2019, vol. 99, no. 2, pp. 1047-1078.	-	10.1152/physrev.00020.2018
18	Cambou M.C., Landovitz R.J.	-	10.1007/s11904-020-00486-2

	Novel Antiretroviral Agents. Curr HIV/AIDS Rep., 2020, vol. 17, no. 2, pp. 118-124.		
19	Chaib S., Tchkonja T., Kirkland J.L. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. Nat. Med., 2022, vol. 28, no. 8, pp. 1556-1568.	-	10.1038/s41591-022-01923-y
20	Chan C.N., Trinité B., Levy D.N. Potent Inhibition of HIV-1 Replication in Resting CD4 T Cells by Resveratrol and Pterostilbene. Antimicrob. Agents Chemother., 2017, vol. 61, no. 9, pp. e00408-17.	-	10.1128/AAC.00408-17
21	Childs B.G., Durik M., Baker D.J., van Deursen J.M. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. Nat. Med.,	-	10.1038/nm.4000

	2015, vol. 21, no. 12, pp. 1424-1435.		
22	Contreras-Galindo R., Dube D., Fujinaga K., Kaplan M.H., Markovitz D.M. Susceptibility of Human Endogenous Retrovirus Type K to Reverse Transcriptase Inhibitors. J Virol., 2017, vol. 91, no. 23, pp. e01309-17.	-	10.1128/JVI.01309-17
23	Costa B., Vale N. Exploring HERV-K (HML-2) Influence in Cancer and Prospects for Therapeutic Interventions. International Journal of Molecular Sciences, 2023, vol. 24, no. 19, pp. 14631.	-	10.3390/ijms241914631
24	Costello K.R., Leung A., Trac C., Lee M., Basam M., Pospisilik J.A., Schones D.E.	-	10.7554/eLife.71104

	Sequence features of retrotransposons allow for epigenetic variability. <i>Elife</i> , 2021, vol. 10, pp. e71104.		
25	Covre LP, Martins RF, Devine OP, Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M, Silva JA, Dietze R, Rodrigues RR, de Matos Guedes HL, Falqueto A, Akbar AN, Gomes DCO. Circulating Senescent T Cells Are Linked to Systemic Inflammation and Lesion Size During Human Cutaneous Leishmaniasis. <i>Front. Immunol.</i> , 2019, vol. 9, pp. 3001	-	10.3389/fimmu.2018.03001
26	Dalwadi D.A., Kim S., Amdani S.M., Chen Z., Huang R.Q., Schetz J.A. Molecular mechanisms of	-	10.1016/j.phrs.2016.04.028

	serotonergic action of the HIV-1 antiretroviral efavirenz. Pharmacol. Res., 2016, vol. 110, pp. 10-24.		
27	Dalwadi D.A., Ozuna L., Harvey B.H., Viljoen M., Schetz J.A. Adverse Neuropsychiatric Events and Recreational Use of Efavirenz and Other HIV-1 Antiretroviral Drugs. Pharmacol. Rev., 2018, vol. 70, no. 3, pp. 684-711.	-	10.1124/pr.117.013706
28	De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P., Elias A.E., Skvir N.J., Criscione S.W., Caligiana A., Broccoli G., Adney E.M., Boeke J.D., Le O., Beauséjour C., Ambati J., Ambati K., Simon M., Seluanov A., Gorbunova V., Slagboom P.E.,	-	10.1038/s41586-018-0784-9

	Helfand S.L., Neretti N., Sedivy J.M. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. Nature, 2019, vol. 566, no. 7742, pp. 73-78.		
29	Deeks E.D. Doravirine: First Global Approval. Drugs, 2018, vol. 78, no. 15, pp. 1643-1650.	-	10.1007/s40265-018-0993-4
30	Dembny P., Newman A. G., Singh M. Human endogenous retrovirus HERV-K(HML-2) RNA causes neurodegeneration through Toll-like receptors. JCI Insight, 2020, vol. 5, no. 7, pp. e131093.	-	10.1101/721241
31	Ding L., Zhuang C., Chen F. Druggability modification strategies of the	-	10.1002/med.21760

	diarylpyrimidine-type non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Med. Res. Rev., 2021, vol. 41, no. 3, pp. 1255-1290.		
32	Domazet-Lošo T. mRNA Vaccines: Why Is the Biology of Retroposition Ignored? Genes (Basel), 2022, vol. 13, no. 5, pp. 719.	-	10.3390/genes13050719
33	D'Ordine A.M., Jogl G., Sedivy J.M. Identification and characterization of small molecule inhibitors of the LINE-1 retrotransposon endonuclease. Nat. Commun., 2024, vol. 15, no. 1, pp. 3883.	-	10.1038/s41467-024-48066-x
34	Dupressoir A., Laviolle C., Heidmann T. From ancestral infectious retroviruses to bona	-	10.1016/j.placenta.2012.05.005

	fide cellular genes: role of the captured syncytins in placentation. Placenta, 2012, vol. 33, no. 9, pp. 663-671.		
35	Frappier L. Epstein-Barr virus is an agent of genomic instability. Nature, 2023, vol. 616, no. 7957, pp. 441-442.	-	10.1038/d41586-023-00936-y
36	Freeman B., White T., Kaul T., Stow E.C., Baddoo M., Ungerleider N., Morales M., Yang H., Deharo D., Deininger P., Belancio V.P. Analysis of epigenetic features characteristic of L1 loci expressed in human cells. Nucleic Acids Res., 2022, vol. 50, no. 4, pp. 1888-1907.	-	10.1093/nar/gkac013
37	Gaggar A., Coeshott C., Apelian D.,	-	10.1016/j.vaccine.2014.07.027

	Rodell T., Armstrong B.R., Shen G., Subramanian G.M., McHutchison J.G. Safety, tolerability and immunogenicity of GS-4774, a hepatitis B virus- specific therapeutic vaccine, in healthy subjects: a randomized study. Vaccine, 2014, vol. 32. no. 39, pp. 4925-4931.		
38	Galindo R., Kaplan M.H., Leissner P., Verjat T., Ferlenghi I., Bagnoli F., Giusti F., Dosik M.H., Hayes D.F., Gitlin S.D., Markovitz D.M. Human endogenous retrovirus K (HML- 2) elements in the plasma of people with lymphoma and breast cancer. J Virol., 2008, vol. 82,	-	10.1128/JVI.00646-08

	no. 19, pp. 9329-9336.		
39	Gianesin K., Noguera-Julian A., Zanchetta M., Del Bianco P., Petrara M.R., Freguja R., Rampon O., Fortuny C., Camós M., Mozzo E., Giaquinto C., De Rossi A. Premature aging and immune senescence in HIV-infected children. AIDS, 2016, vol. 30, no. 9, pp. 1363-1373.	-	10.1097/QAD.0000000000001093
40	Gioia U., Francia S., Cabrini M., Brambillasca S., Michelini F., Jones- Weinert C.W., d'Adda di Fagagna F. Pharmacological boost of DNA damage response and repair by enhanced biogenesis of DNA damage response RNAs. Sci Rep., 2019, vol. 9, no. 1, pp. 6460	-	10.1038/s41598-019-42892-6.

41	Gorbunova V., Seluanov A., Mita P., McKerrow W., Fenyö D., Boeke J.D., Linker S.B., Gage F.H., Kreiling J.A., Petrashen A.P., Woodham T.A., Taylor J.R., Helfand S.L., Sedivy J.M. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. Nature, 2021, vol. 596, no. 7870, pp. 43-53.	-	10.1038/s41586-021-03542-y
42	Grow E.J., Flynn R.A., Chavez S.L., Bayless N.L., Wossidlo M., Wesche D.J., Martin L., Ware C.B., Blish C.A., Chang H.Y., Pera R.A., Wysocka J. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells. Nature, 2015,	-	10.1038/nature14308

	vol. 522, no. 7555. – C. 221-225.		
43	Guo J., Huang X., Dou L., Yan M., Shen T., Tang W., Li J. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. <i>Signal Transduct. Target Ther.</i> , 2022, vol. 7, no. 1, pp. 391.	-	https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0
44	Guo L., Liu X., Su X. The role of TEMRA cell-mediated immune senescence in the development and treatment of HIV disease. <i>Front Immunol.</i> , 2023, vol. 14, pp. 1284293.	-	10.3389/fimmu.2023.1284293
45	Gutiérrez-Sevilla J.E., Cárdenas-Bedoya J., Escoto-Delgadillo M., Zúñiga-González G.M., Pérez-Ríos A.M., Gómez-Meda B.C., González-	-	10.1016/j.mrgentox.2021.503336

	Enríquez G.V., Figarola-Centurión I., Chavarría-Avila E., Torres-Mendoza B.M. Genomic instability in people living with HIV. Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen., 2021, vol. 865, pp. 503336.		
46	Hancks D.C., Kazazian H.H. Jr. Roles for retrotransposon insertions in human disease. Mob. DNA, 2016, vol. 7, no. 1, pp. 9.	-	10.1186/s13100-016-0065-9
47	He J., Fu X., Zhang M., He F., Li W., Abdul M.M., Zhou J., Sun L., Chang C., Li Y., Liu H., Wu K., Babarinde I.A., Zhuang Q., Loh Y.H., Chen J., Esteban M.A., Hutchins AP. Transposable elements are regulated by context-	-	10.1038/s41467-018-08006-y

	specific patterns of chromatin marks in mouse embryonic stem cells. Nat Commun., 2019, vol. 10, no. 1, pp. 34.		
48	Heneka M.T. An immune-cell signature marks the brain in Alzheimer's disease. Nature, 2020, vol. 577, no. 7790, pp. 322-323.	-	10.1038/d41586-019-03892-8
49	Hofstee M.I., Cevirgel A., de Zeeuw-Brouwer M.L., de Rond L., van der Klis F., Buisman A.M. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus co-infected young and middle-aged adults can have an aging-related T-cell phenotype. Sci. Rep., 2023, vol. 13, no. 1, pp. 10912	-	10.1038/s41598-023-37502-5
50	Hu X., Karthigeyan K.P., Herbek S.,	-	10.1093/infdis/jiad593

	<p>Valencia S.M., Jenks J.A., Webster H., Miller I.G., Connors M., Pollara J., Andy C., Gerber L.M., Walter E.B., Edwards K.M., Bernstein D.I., Hou J., Koch M., Panther L., Carfi A., Wu K., Permar S.R. Human Cytomegalovirus mRNA-1647 Vaccine Candidate Elicits Potent and Broad Neutralization and Higher Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Responses Than the gB/MF59 Vaccine. <i>J Infect Dis.</i>, 2024, vol. 230, no. 2, pp. 455-466.</p>		
51	<p>Huang R., Chen Z., Dolan S., Schetz J.A., Dillon G.H. The dual modulatory effects of efavirenz on GABAA receptors are mediated via two distinct sites.</p>	-	10.1016/j.neuropharm.2017.04.038

	Neuropharmacology, 2017, vol. 121, pp. 167-178.		
52	Hurme M. Viruses and immunosenescence - more players in the game. Immun. Ageing, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 13.	-	10.1186/s12979-019-0152-0
53	Jin L., He J., Feng H., Li S., Liu H., Dong H., Hu M., Huang J., Wu H., Chen J., Qi L., Wu K. Transposable elements activation triggers necroptosis in mouse embryonic stem cells. Cell Death Dis., 2023, vol. 14, no. 3, pp. 184.	-	10.1038/s41419-023-05705-3
54	Jin Y., Liu X., Liang X., Liu J., Liu J., Han Z., Lu Q., Wang K., Meng B., Zhang C., Xu M., Guan J., Ma L., Zhou L. Resveratrol rescues cutaneous radiation-induced DNA	-	10.1038/s41419-022-05281-y

	damage via a novel AMPK/SIRT7/HMG B1 regulatory axis. Cell Death Dis., 2023, vol. 13, no. 10, pp. 847.		
55	Johanning G.L., Malouf G.G., Zheng X., Esteva F.J., Weinstein J.N., Wang-Johanning F., Su X. Expression of human endogenous retrovirus-K is strongly associated with the basal-like breast cancer phenotype. Sci. Rep., 2017, vol. 7, no. 1, pp. 41960.	-	10.1038/srep41960
56	Johnson L.B., Saravolatz L.D. Etravirine, a next-generation nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor. Clin Infect Dis., 2009, vol. 48, no. 8, pp. 1123-1128.	-	10.1086/597469
57	Justice J.N., Nambiar A.M.,	-	10.1016/j.ebiom.2018.12.052

	Tchkonia T., LeBrasseur N.K., Pascual R., Hashmi S.K., Prata L., Masternak M.M., Kritchevsky S.B., Musi N., Kirkland J.L. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first- in-human, open- label, pilot study. EBioMedicine, 2019, vol. 40, pp. 554-563.		
58	Kanfi Y., Naiman S., Amir G., Peshti V., Zinman G., Nahum L., Bar-Joseph Z., Cohen H.Y. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. Nature, 2012, vol. 483, no. 7388, pp. 218- 221.	-	10.1038/nature10815
59	Kang Q., Guo X., Li T., Yang C., Han J., Jia L., Liu Y., Wang X., Zhang B., Li J., Wen H.L., Li H., Li	-	10.3389/fmicb.2023

	L. Identification of differentially expressed HERV-K(HML-2) loci in colorectal cancer. Front. Microbiol., 2023, vol. 14, pp. 1192900.		
60	Kho Z.Y., Lal S.K. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. Front. Microbiol., 2018, vol. 9, pp. 1835.	-	10.3389/fmicb.2018.01835
61	Kim K.M., Noh J.H., Bodogai M., Martindale J.L., Yang X., Indig F.E., Basu S.K., Ohnuma K., Morimoto C., Johnson P.F., Biragyn A., Abdelmohsen K., Gorospe M. Identification of senescent cell surface targetable protein DPP4. Genes Dev., 2017, vol. 31,	-	10.1101/gad.302570.117

	no. 15, pp. 1529-1534.		
62	Kontorinis N., Dieterich D.T. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Semin. Liver Dis., 2003, vol. 23, no. 2, pp. 173-182.	-	10.1055/s-2003-39948
63	Kulpa D.A., Moran J.V. Cis-preferential LINE-1 reverse transcriptase activity in ribonucleoprotein particles. Nat. Struct. Mol. Biol., 2006, vol. 13, no. 7, pp. 655-660.	-	10.1038/nsmb1107
64	Kuriyama Y., Shimizu A., Kanai S., Oikawa D., Motegi S.I., Tokunaga F., Ishikawa O. Coordination of retrotransposons and type I interferon with distinct interferon pathways in dermatomyositis,	-	10.1038/s41598-021-02522-6

	systemic lupus erythematosus and autoimmune blistering disease. Sci Rep., 2021, vol. 11, no. 1, pp. 23146.		
65	Lacey D., Hickey P., Arhatari B.D., O'Reilly L.A., Rohrbeck L., Kiriazis H., Du X.J., Bouillet P. Spontaneous retrotransposon insertion into TNF 3'UTR causes heart valve disease and chronic polyarthritis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2015, vol. 112, no. 31, pp. 9698-9703.	-	10.1073/pnas.1508399112
66	Larbi A., Pawelec G., Witkowski J.M., Schipper H.M., Derhovannessian E., Goldeck D., Fulop T. Dramatic shifts in circulating CD4 but not CD8 T cell subsets in mild	-	10.3233/JAD-2009-1015

	Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis., 2009, vol. 17, no. 1. pp. 91-103.		
67	Lelarge V., Capelle R., Oger F., Mathieu T., Le Calvé B. Senolytics: from pharmacological inhibitors to immunotherapies, a promising future for patients' treatment. NPJ Aging, 2024, vol. 10, no. 1, pp. 12.	-	10.1038/s41514-024-00138-4
68	Li W., Pandya D., Pasternack N., Garcia-Montojo M., Henderson L., Kozak C.A., Nath A. Retroviral Elements in Pathophysiology and as Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurotherapeutics, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 1085-1101.	-	10.1007/s13311-022-01233-8
69	Li X., Li C., Zhang W., Wang Y., Qian P., Huang H.	-	10.1038/s41392-023-01502-8

	Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. Signal Transduct Target Ther., 2023, vol. 8, no. 1, pp. 239.		
70	Li X., Yu H., Li D., Liu N. LINE-1 transposable element renaissance in aging and age-related diseases. Ageing Res. Rev., 2024, vol. 100, pp. 102440.	-	10.1016/j.arr.2024.102440
71	Li Y., Chen Y., Zhang N., Fan D. Human endogenous retrovirus K (HERV-K) env in neuronal extracellular vesicles: a new biomarker of motor neuron disease. Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener., 2022, vol. 23, no. 1-2, pp. 100-107.	-	10.1080/21678421.2021.1936061

72	Liang C., Ke Q., Liu Z., Ren J., Zhang W., Hu J., Wang Z., Chen H., Xia K., Lai X., Wang Q., Yang K., Li W., Wu Z., Wang C., Yan H., Jiang X., Ji Z., Ma M., Long X., Wang S., Wang H., Sun H., Belmonte J.C.I., Qu J., Xiang A.P., Liu G.H. BMAL1 moonlighting as a gatekeeper for LINE1 repression and cellular senescence in primates. <i>Nucleic Acids Res.</i> , 2022, vol. 50, no. 6, pp. 3323-3347.	-	10.1093/nar/gkac146
73	Liu H., Xu Q., Wufuer H., Li Z., Sun R., Jiang Z., Dou X., Fu Q., Campisi J., Sun Y. Rutin is a potent senomorphic agent to target senescent cells and can improve	-	10.1111/ace1.14183

	chemotherapeutic efficacy. Aging Cell, 2024, vol. 23, no. 1, pp. e13921		
74	Liu X., Liu Z., Wu Z., Ren J., Fan Y., Sun L., Cao G., Niu Y., Zhang B., Ji Q., Jiang X., Wang C., Wang Q., Ji Z., Li L., Esteban C.R., Yan K., Li W., Cai Y., Wang S., Zheng A., Zhang Y.E., Tan S., Cai Y., Song M., Lu F., Tang F., Ji W., Zhou Q., Belmonte J.C.I., Zhang W., Qu J., Liu G.H. Resurrection of endogenous retroviruses during aging reinforces senescence. Cell, 2023, vol. 186, no. 2, pp. 287-304.e26.	-	10.1016/j.cell.2022.12.017
75	López-Gil L., Pascual-Ahuir A., Proft M. Genomic Instability and Epigenetic Changes during Aging. Int. J.	-	10.3390/ijms241814279

	Mol. Sci., 2023, vol. 24, no. 18, pp. 14279.		
76	Martínez E., Blanco J.L., Arnaiz J.A., Pérez-Cuevas J.B., Mocroft A., Cruceta A., Marcos M.A., Milinkovic A., García-Viejo M.A., Mallolas J., Carné X., Phillips A., Gatell J.M. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS, 2001, vol. 15, no. 10, pp. 1261-1268.	-	10.1097/00002030-200107060-00007
77	Martyshkina Y.S., Tereshchenko V.P., Bogdanova D.A., Rybtsov S.A. Reliable Hallmarks and Biomarkers of Senescent Lymphocytes. Int. J. Mol. Sci. 2023,	-	10.3390/ijms242115653

	vol. 24, no. 21, pp. 15653.		
78	Matveeva K., Vasilieva M., Minskaia E., Rybtsov S. Shevyrev, D. T-cell immunity against senescence: potential role and perspectives. <i>Frontie rs in Immunology</i> , 2024, vol.15, pp.1360109.	-	10.3389/fimmu.2024.1360109
79	Merchut-Maya J.M., Bartek J. Jr., Bartkova J., Galanos P., Pantalone M.R., Lee M., Cui H.L., Shilling P.J., Brøchner C.B., Broholm H., Maya- Mendoza A., Söderberg-Naucler C., Bartek J. Human cytomegalovirus hijacks host stress response fueling replication stress and genome instability. <i>Cell Death Differ.</i> ,	-	10.1038/s41418-022-00953-w

	2022, vol. 29, no. 8, pp. 1639-1653.		
80	Mitchell ML, Son JC, Guo H, Im YA, Cho EJ, Wang J, Hayes J, Wang M, Paul A, Lansdon EB, Chen JM, Graupe D, Rhodes G, He GX, Geleziunas R, Xu L, Kim CU. N1-Alkyl pyrimidinediones as non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2010, vol. 20, no. 5, pp. 1589-1592.		
81	Mutlib A.E., Gerson R.J., Meunier P.C., Haley P.J., Chen H., Gan L.S., Davies M.H., Gemzik B., Christ D.D., Krahn D.F., Markwalder J.A., Seitz S.P., Robertson R.T., Miwa G.T. The species-dependent metabolism of efavirenz produces a	-	10.1006/taap.2000.9055

	nephrotoxic glutathione conjugate in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, vol. 169, no. 1, pp. 102-113.		
82	N1-Alkyl pyrimidinediones as non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase / M. L. Mitchell, J. C. Son, H. Guo [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. –.		10.1016/j.bmcl.2010.01.085
83	Neidhart M., Rethage J., Kuchen S., Künzler P., Crowl R.M., Billingham M.E., Gay R.E., Gay S. Retrotransposable L1 elements expressed in rheumatoid arthritis synovial tissue: association with genomic DNA hypomethylation and influence on gene	-	10.1002/1529-0131(200012)43:12<2634::AID-ANR3>3.0.CO;2-1.

	expression. Arthritis Rheum., 2000, vol. 43, no. 12, pp. 2634-2647.		
84	Ng K.W., Boumelha J., Enfield K.S.S., Almagro J., Cha H., Pich O., Karasaki T., Moore D.A., Salgado R., Sivakumar M., Young G., Molina-Arcas M., de Carné Trécession S., Anastasiou P., Fendler A., Au L., Shepherd S.T.C., Martínez-Ruiz C., Puttick C., Black J.R.M., Watkins T.B.K., Kim H., Shim S., Faulkner N., Attig J., Veeriah S., Magno N., Ward S., Frankell A.M., Al Bakir M., Lim E.L., Hill M.S., Wilson G.A., Cook D.E., Birkbak N.J., Behrens A., Yousaf N., Popat S., Hackshaw A.;	-	10.1038/s41586-023-05771-9

	<p>TRACERx Consortium; CAPTURE Consortium; Hiley C.T., Litchfield K., McGranahan N., Jamal-Hanjani M., Larkin J., Lee S.H., Turajlic S., Swanton C., Downward J., Kassiotis G.</p> <p>Antibodies against endogenous retroviruses promote lung cancer immunotherapy. Nature, 2023, vol. 616, no. 7957, pp. 563-573.</p>		
85	<p>Niedernhofer L.J., Gurkar A.U., Wang Y., Vijg J., Hoeijmakers J.H.J., Robbins P.D.</p> <p>Nuclear Genomic Instability and Aging. Annu. Rev. Biochem., 2018, vol. 87, no. 1, pp. 295-322.</p>	-	10.1146/annurev-biochem-062917-012239
86	<p>Odama M., Maegawa E., Suzuki</p>	-	10.1021/acs.jafc.2c08563

	K., Fujii Y., Maeda R., Murakami S., Ito T. Effects of Betulinic Acid on the Proliferation, Cellular Senescence, and Type 1 Interferon-Related Signaling Pathways in Human Dermal Fibroblasts. <i>J. Agric. Food. Chem.</i> , 2023, vol. 71, no. 18, pp. 6935-6943.		
87	O'Donnell J.S., Hunt S.K., Chappell K.J. Integrated molecular and immunological features of human T-lymphotropic virus type 1 infection and disease progression to adult T-cell leukaemia or lymphoma. <i>Lancet Haematol.</i> , 2023, vol. 10, no. 7, pp. e539-e548.	-	10.1016/S2352-3026(23)00087-X
88	Ostrowski L.A., Hall A.C., Szafranski K.J., Oshidari R., Abraham K.J., Chan	-	10.1038/s42003-018-0187-3

	J.N.Y., Krustev C., Zhang K., Wang A., Liu Y., Guo R., Mekhail K. Conserved Pbp1/Ataxin-2 regulates retrotransposon activity and connects polyglutamine expansion-driven protein aggregation to lifespan-controlling rDNA repeats. Commun. Biol., 2018, vol. 1, no. 1, pp. 187.		
89	Pastuzyn E.D., Day C.E., Kearns R.B., Kyrke-Smith M., Taibi A.V., McCormick J., Yoder N., Belnap D.M., Erlendsson S., Morado D.R., Briggs J.A.G., Feschotte C., Shepherd J.D. The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that	-	10.1016/j.cell.2017.12.024

	Mediates Intercellular RNA Transfer. Cell, 2018, vol. 172, no. 1-2, pp. 275-288.		
90	Pau A.K., George J.M. Antiretroviral therapy: current drugs. Infect. Dis. Clin. North Am., 2014, vol. 28, no. 3, pp. 371-402.	-	10.1016/j.idc.2014.06.001
91	Pawelec G. Hallmarks of human "immunosenescence": adaptation or dysregulation? Immun. Ageing, 2012, vol. 9, no. 1, pp. 15.	-	10.1186/1742-4933-9-15
92	Peng Y., Zong Y., Wang D., Chen J., Chen Z.S., Peng F., Liu Z. Current drugs for HIV-1: from challenges to potential in HIV/AIDS. Front Pharmacol., 2023, vol. 14, pp. 1294966.		10.3389/fphar.2023.1294966
93	Pessoa J., Nóbrega-Pereira S., de Jesus	-	10.18632/aging.205975

	B.B. Senescent cell-derived vaccines: a new concept towards an immune response against cancer and aging? Aging (Albany NY), 2024, vol. 16, no. 12, pp. 10657-10665.		
94	Petr M.A., Tulika T., Carmona-Marin L.M., Scheibye-Knudsen M. Protecting the Aging Genome. Trends Cell Biol., 2020, vol. 30, no. 2, pp. 117-132.	-	1016/j.tcb.2019.12.00110
95	Phan J., Chen B., Zhao Z., Allies G., Iannaccone A., Paul A., Cansiz F., Spina A., Leven A.S., Gellhaus A., Schadendorf D., Kimmig R., Mettlen M., Tasdogan A., Morrison S.J. Retrotransposons are co-opted to activate hematopoietic stem cells and	-	10.1126/science.ado6836

	erythropoiesis. Science, 2024, vol. 386, no. 6722, pp. eado6836.		
96	Pich O., Reyes-Salazar I., Gonzalez-Perez A., Lopez-Bigas N. Discovering the drivers of clonal hematopoiesis. Nat. Commun., 2022, vol. 13, no. 1, pp. 4267.	-	10.1038/s41467-022-31878-0
97	Pilié P.G., Tang C., Mills G.B., Yap T.A. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer. Nat. Rev. Clin. Oncol., 2019, vol. 16, no. 2, pp. 81-104.	-	10.1038/s41571-018-0114-z
98	Pradhan R.K., Ramakrishna W. Transposons: Unexpected players in cancer. Gene, 2022, vol. 808, pp. 145975.	-	10.1016/j.gene.2021.145975

99	Prati B., Marangoni B., Boccardo E. Human papillomavirus and genome instability: from productive infection to cancer. Clinics (Sao Paulo), 2018, vol. 73, pp. e539s.	-	10.6061/clinics/2018/e539s
100	Pukhalskaia T.V., Yurakova T.R., Bogdanova D.A., Demidov O.N. Tumor-Associated Senescent Macrophages, Their Markers, and Their Role in Tumor Microenvironment. Biochemistry (Mosc.), 2024, vol. 89, no. 5, pp. 839-852	-	10.1134/S0006297924050055
101	Raviola S., Griffante G., Iannucci A., Chandel S., Lo Cigno I., Lacarbonara D., Caneparo V., Pasquero S., Favero F., Corà D., Trisolini	-	10.1038/s42003-024-05957-5

	E., Boldorini R., Cantaluppi V., Landolfo S., Gariglio M., De Andrea M. Human cytomegalovirus infection triggers a paracrine senescence loop in renal epithelial cells. Commun. Biol., 2024, vol. 7, no. 1, pp. 292.		
102	Reis B.S., Jungbluth A.A., Frosina D., Holz M., Ritter E., Nakayama E., Ishida T., Obata Y., Carver B., Scher H., Scardino P.T., Slovin S., Subudhi S.K., Reuter V.E., Savage C., Allison J.P., Melamed J., Jäger E., Ritter G., Old L.J., Gnjjatic S. Prostate cancer progression correlates with increased humoral immune response to a human endogenous	-	10.1158/1078-0432.CCR-12-3580

	retrovirus GAG protein. Clin. Cancer Res., 2013, vol. 19, no. 22, pp. 6112-6125.		
103	Reyes A., Ortiz G., Duarte L.F., Fernández C., Hernández-Armengol R., Palacios P.A., Prado Y., Andrade C.A., Rodriguez-Guilarte L., Kalergis A.M., Simon F., Carreño L.J., Riedel C.A., Cáceres M., González P.A. Contribution of viral and bacterial infections to senescence and immunosenescence. Front Cell Infect. Microbiol., 2023, vol. 13, pp. 1229098.	-	10.3389/fcimb.2023.1229098
104	Riaz Rajoka M.S., Zhao H., Li N., Lu Y., Lian Z., Shao D., Jin M., Li Q., Zhao L., Shi J. Origination, change,	-	10.1007/s00253-018-9264-2

	and modulation of geriatric disease-related gut microbiota during life. <i>Appl Microbiol. Biotechnol.</i> , 2018, vol. 102, no. 19, pp. 8275-8289.		
105	Rivas S.R., Valdez M.J.M., Govindarajan V., Seetharam D., Doucet-O'Hare T.T., Heiss J.D., Shah A.H. The Role of HERV-K in Cancer Stemness. <i>Viruses</i> , 2022, vol. 14, no. 9, pp. 2019.	-	10.3390/v14092019
106	Robinson W.H, Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. <i>Science</i> , 2022, vol. 375, no. 6578, pp. 264-265.	-	10.1126/science.abm7930
107	Rodić N., Sharma R., Sharma R., Zampella J., Dai L., Taylor M.S., Hruban R.H., Iacobuzio-Donahue C.A.,	-	10.1016/j.ajpath.2014.01.007

	<p>Maitra A., Torbenson M.S., Goggins M., Shih IeM., Duffield A.S., Montgomery E.A., Gabrielson E., Netto G.J., Lotan T.L., De Marzo A.M., Westra W., Binder Z.A., Orr B.A., Gallia G.L., Eberhart C.G., Boeke J.D., Harris C.R., Burns K.H. Long interspersed element-1 protein expression is a hallmark of many human cancers. Am. J. Pathol., 2014, vol. 184, no. 5, pp. 1280-1286.</p>		
108	<p>Ross J.B., Myers L.M., Noh J.J., Collins M.M., Carmody A.B., Messer R.J., Dhuey E., Hasenkrug K.J., Weissman I.L. Depleting myeloid- biased haematopoietic stem cells rejuvenates</p>	-	10.1038/s41586-024-07238-x

	aged immunity. Nature, 2024, vol. 628, no. 8006, pp. 162-170.		
109	Rowe H.M., Kapopoulou A., Corsinotti A., Fasching L., Macfarlan T.S., Tarabay Y., Viville S., Jakobsson J., Pfaff S.L., Trono D. TRIM28 repression of retrotransposon-based enhancers is necessary to preserve transcriptional dynamics in embryonic stem cells. Genome Res., 2013, vol. 23, no. 3, pp. 452-461.	-	10.1101/gr.147678.112
110	Rybtsova N., Berezina T.N., Rybtsov S. Molecular Markers of Blood Cell Populations Can Help Estimate Aging of the Immune System. Int. J. Mol.	-	10.3390/ijms24065708

	Sci., 2023, vol. 24, no. 6, pp. 5708.		
111	Sagiv A., Burton D.G., Moshayev Z., Vadai E., Wensveen F., Ben-Dor S., Golani O., Polic B., Krizhanovsky V. NKG2D ligands mediate immunosurveillance of senescent cells. Aging (Albany NY), 2016, vol. 8, no. 2, pp. 328-344.	-	10.18632/aging.100897
112	Sbardella G., Bartolini S., Castellano S., Artico M., Paesano N., Rotili D., Spadafora C., Mai A. 6-alkylthio-4-[1-(2,6-difluorophenyl)alkyl]-1H-[1,3,5]triazin-2-ones (ADATs): novel regulators of cell differentiation and proliferation. ChemMedChem., 2006, vol. 1, no. 10., pp. 1073-1080.		10.1002/cmdc.200600139.

113	Sbardella G., Mai A., Bartolini S., Castellano S., Cirilli R., Rotili D., Milite C., Santoriello M., Orlando S., Sciamanna I., Serafino A., Lavia P., Spadafora C. Modulation of cell differentiation, proliferation, and tumor growth by dihydrobenzoxopyrimidine non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J. Med. Chem., 2011, vol. 54, no 16, pp. 5927-5936.		10.1021/jm200734j
114	Schoepf I.C., Esteban-Cantos A., Thorball C.W., Rodés B., Reiss P., Rodríguez-Centeno J., Riebensahm C., Braun D.L., Marzolini C., Seneghini M., Bernasconi E., Cavassini M.,	-	10.1016/S2666-7568(23)00037-5

	<p>Buvelot H., Thurnheer M.C., Kouyos R.D., Fellay J., Günthard H.F., Arribas J.R., Ledergerber B., Tarr P.E. Epigenetic ageing accelerates before antiretroviral therapy and decelerates after viral suppression in people with HIV in Switzerland: a longitudinal study over 17 years. Lancet Healthy Longev., 2023, vol. 4, no. 5, pp. e211-e218.</p>		
115	<p>Sciamanna I., Landriscina M., Pittoggi C., Quirino M., Mearelli C., Beraldi R., Mattei E., Serafino A., Cassano A., Sinibaldi-Vallebona P., Garaci E., Barone C., Spadafora C. Inhibition of endogenous reverse</p>	-	10.1038/sj.onc.1208562

	transcriptase antagonizes human tumor growth. <i>Oncogene</i> , 2005, vol. 24, no. 24, pp. 3923-3931.		
116	Sciamanna I., Vitullo P., Curatolo A., Spadafora C. A reverse transcriptase-dependent mechanism is essential for murine preimplantation development. <i>Genes (Basel)</i> , 2011, vol. 2, no. 2, pp. 360-373.	-	10.3390/genes2020360
117	Sharma A.M., Li Y., Novalen M., Hayes M.A., Uetrecht J. Bioactivation of nevirapine to a reactive quinone methide: implications for liver injury. <i>Chem Res Toxicol.</i> , 2012, vol. 25, no. 8, pp. 1708-1719.	-	10.1021/tx300172s
118	Shevyrev D., Tereshchenko V., Berezina T.N.,	-	10.3390/ijms24065862

	Rybtsov S. Hematopoietic Stem Cells and the Immune System in Development and Aging. Int. J. Mol. Sci., 2023, vol. 24, no. 6, pp. 5862.		
119	Simon M., Van Meter M., Ablava J., Ke Z., Gonzalez R.S., Taguchi T., De Cecco M., Leonova K.I., Kogan V., Helfand S.L., Neretti N., Roichman A., Cohen H.Y., Meer M.V., Gladyshev V.N., Antoch M.P., Gudkov A.V., Sedivy J.M., Seluanov A., Gorbunova V. LINE1 Derepression in Aged Wild-Type and SIRT6-Deficient Mice Drives Inflammation. Cell Metab., 2019, vol. 29, no. 4, pp. 871-885.	-	10.1016/j.cmet.2019.02.014

120	Singh M., Cai H., Bunse M., Feschotte C., Izsvák Z. Human Endogenous Retrovirus K Rec forms a Regulatory Loop with MITF that Opposes the Progression of Melanoma to an Invasive Stage. Viruses, 2020, vol. 12, no. 11, pp. 1303.	-	10.3390/v12111303
121	Smer-Barreto V., Quintanilla A., Elliott R.J.R., Dawson J.C., Sun J., Campa V.M., Lorente-Macías Á., Unciti-Broceta A., Carragher N.O., Acosta J.C., Oyarzún D.A. Discovery of senolytics using machine learning. Nat. Commun., 2023, vol. 14, no. 1, pp. 3445.	-	10.1038/s41467-023-39120-1
122	Solana R., Tarazona R., Aiello A.E., Akbar A.N., Appay	-	10.1186/1742-4933-9-23

	V., Beswick M., Bosch J.A., Campos C., Cantisán S., Cicin-Sain L., Derhovanessian E., Ferrando-Martínez S., Frasca D., Fulöp T., Govind S., Grubeck-Loebenstein B., Hill A., Hurme M., Kern F., Larbi A., López-Botet M., Maier A.B., McElhaney J.E., Moss P., Naumova E., Nikolich-Zugich J., Pera A., Rector J.L., Riddell N., Sanchez-Correa B., Sansoni P., Sauce D., van Lier R., Wang G.C., Wills M.R., Zieliński M., Pawelec G. CMV and Immunosenescence: from basics to clinics. Immun. Ageing, 2012, vol. 9, no. 1, pp. 23.		
123	Song D.G., Ye Q., Santoro S., Fang C.,	-	10.1089/hum.2012.143

	Best A., Powell D.J. Jr. Chimeric NKG2D CAR-expressing T cell-mediated attack of human ovarian cancer is enhanced by histone deacetylase inhibition. Hum. Gene. Ther., 2013, vol. 24, no. 3, pp. 295-305.		
124	Spadafora C. A LINE-1-encoded reverse transcriptase-dependent regulatory mechanism is active in embryogenesis and tumorigenesis. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2015, vol. 1341, no. 1, pp. 164-171.	-	10.1111/nyas.12637
125	Stoeger T., Grant R.A., McQuattie-Pimentel A.C., Anekalla K.R., Liu S.S., Tejedor-Navarro H., Singer B.D., Abdala-Valencia H.,	-	10.1038/s43587-022-00317-6

	<p>Schwake M., Tetreault M.P., Perlman H., Balch W.E., Chandel N.S., Ridge K.M., Sznajder J.I., Morimoto R.I., Misharin A.V., Budinger G.R.S., Nunes Amaral L.A. Aging is associated with a systemic length-associated transcriptome imbalance. Nat. Aging, 2022, vol. 2, no. 12, pp. 1191- 1206.</p>		
126	<p>Su B., Gao G., Wang M., Lu Y., Li L., Chen C., Chen Y., Song C., Yu F., Li Y., Liu Y., Luo Y., He H., Cheng C., Xu L., Zhang T., Sun L., Liu A., Xia W., Qin Y., Zhao Q., Wei H., Cai W., Chen Y., Zhang F., Wu H. Efficacy and safety of ainuovirine versus efavirenz</p>		10.1016/j.lanwpc.2023.100769

	<p>combination therapies with lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate for medication of treatment-naïve HIV-1-positive adults: week 48 results of a randomized controlled phase 3 clinical trial followed by an open-label setting until week 96. Lancet Reg. Health West Pac., 2023, vol. 36, pp. 100769.</p>		
127	<p>Sun J.X., Xu J.Z., Liu C.Q., An Y., Xu M.Y., Zhong X.Y., Zeng N., Ma S.Y., He H.D., Hu J., Liu Z., Wang S.G., Xia Q.D. The association between human papillomavirus and bladder cancer: Evidence from meta-analysis and two-sample mendelian randomization. J.</p>	-	10.1002/jmv.28208

	Med. Virol., 2023, vol. 95, no. 1, pp. e28208		
128	Taglialegna, A. A virus hastens ageing in flies. Nature Reviews Microbiology, 2024, vol. 22, no. 8, pp. 455-455.	-	10.1038/s41579-024-01070-w
129	Ukadike K.C., Najjar R., Ni K., Laine A., Wang X., Bays A., Taylor M.S., LaCava J., Mustelin T. Expression of L1 retrotransposons in granulocytes from patients with active systemic lupus erythematosus. Mob. DNA, 2023, vol. 14, no. 1, pp. 5.	-	10.1186/s13100-023-00293-7
130	Vijg J., Montagna C. Genome instability and aging: Cause or effect? Translational Medicine of Aging, 2017, vol. 1, pp. 5-11.	-	10.33029/1816-2134-2024-45-2-221-234
131	Voronina M. V., Frolova A. S.,	-	10.3390/ijms25074087

	Kolesova E., The Intricate Balance between Life and Death: ROS, Cathepsins, and Their Interplay in Cell Death and Autophagy. International Journal of Molecular Sciences, 2024, vol. 25, no. 7, pp. 4087.		
132	Wahl D., Smith M.E., McEntee C.M., Cavalier A.N., Osburn S.C., Burke S.D., Grant R.A., Nerguizian D., Lark D.S., Link C.D., LaRocca T.J. The reverse transcriptase inhibitor 3TC protects against age-related cognitive dysfunction. Aging Cell, 2023, vol.22, no. 5, pp. e13798.	-	10.1111/accel.13798
133	Wang T., Medynets M., Johnson K.R., Doucet-O'Hare T.T., DiSanza B., Li W.,	-	10.1073/pnas.2002427117

	Xu Y., Bagnell A., Tyagi R., Sampson K., Malik N., Steiner J., Hadegan A., Kowalak J., O'Malley J., Maric D., Nath A. Regulation of stem cell function and neuronal differentiation by HERV-K via mTOR pathway. Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2020, vol. 117, no. 30, pp. 17842-17853.		
134	Wells J.N., Chang N.C., McCormick J., Coleman C., Ramos N., Jin B., Feschotte C. Transposable elements drive the evolution of metazoan zinc finger genes. Genome Res., 2023, vol. 33, no. 8, pp. 1325-1339.	-	10.1101/gr.277966.123
135	Wilmoth J.R. Demography of longevity: past, present, and future	-	10.1016/s0531-5565(00)00194-7.

	trends. Exp. Gerontol., 2000, vol. 35, no. 9-10, pp. 1111-1129.		
136	Wit F. W. N. M., Lange J.M.A., Volberding P. A. New HIV Drug Development. HIV/AIDS Medicine, 2008, pp. 123-134.	-	10.1016/B978-1-4160-2882-6.50016-2
137	Wong Y., Meehan M.T., Burrows S.R., Doolan D.L., Miles J.J. Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-related cancers. J Cancer Res Clin Oncol., 2022, vol. 148, no. 1, pp. 31-46.	-	10.1007/s00432-021-03824-y
138	Wu J., Wu C., Xing F., Cao L., Zeng W., Guo L., Li P., Zhong Y., Jiang H., Luo M., Shi G., Bu L., Ji Y., Hou P., Peng H., Huang J., Li C., Guo D. Endogenous reverse transcriptase	-	10.1038/s41422-021-00524-7

	and RNase H-mediated antiviral mechanism in embryonic stem cells. Cell Res., 2021, vol. 31, no. 9, pp. 998-1010.		
139	Yang B., Li T., Wang Z., Zhu Y., Niu K., Hu S., Lin Z., Zheng X., Jin X., Shen C. Ruxolitinib-based senomorphic therapy mitigates cardiomyocyte senescence in septic cardiomyopathy by inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway. Int. J. Biol. Sci., 2024, vol. 20, no. 11, pp. 4314-4340.	-	10.7150/ijbs.96489
140	Yoshida S., Nakagami H., Hayashi H., Ikeda Y., Sun J., Tenma A., Tomioka H., Kawano T., Shimamura M., Morishita R., Rakugi H. The CD153	-	10.1038/s41467-020-16347-w

	vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice. Nat. Commun., 2020, vol. 11, no. 1, pp. 2482.		
141	Zhang L., Pitcher L.E., Prahalad V., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics. FEBS J., 2023, vol. 290, no. 5, pp. 1362-1383	-	10.1111/febs.16350
142	Zhong L., Zhao Q., Zeng M.S., Zhang X. Prophylactic vaccines against Epstein-Barr virus. Lancet, 2024, vol. 404, no. 10455, pp. 845.	-	10.1016/S0140-6736(24)01608-8
143	Zhou L., Mitra R., Atkinson P.W., Hickman A.B., Dyda F., Craig N.L.	-	10.1038/nature03157

	Transposition of hAT elements links transposable elements and V(D)J recombination. Nature, 2004, vol. 432, no. 7020, pp. 995-1001.		
144	Zlotorynski E. Younger endogenous retroviruses make us older. Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2023, vol.24, pp. 165.	-	10.1038/s41580-023-00580-4