

Концепция клеточного старения в развитии БНЧС и современные подходы к терапии

Ан. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва
И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

*Не важно сколько в твоей жизни дней!
А важно сколько жизни в твоих днях!*

Боль в нижней части спины (БНЧС) занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья.

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators

Феномен клеточного старения впервые был описан как предел деления нормальных клеток в культуре. С момента первого упоминания и вплоть до недавнего времени основной акцент при изучении клеточного старения был сделан на внутриклеточных изменениях, сопровождающих этот процесс. Наибольшее внимание уделялось необратимой остановке пролиферации стареющих клеток и двум логично вытекающим физиологическим следствиям — супрессии канцерогенеза за счет прекращения роста поврежденных клеток и ускорению организменного старения ввиду ухудшения репарации тканей с возрастом. Однако в настоящее время наблюдается смещение акцентов при исследовании клеточного старения. Оказалось, что стареющие клетки через ауто / паракринный механизм могут влиять на клетки микроокружения, секретируя множество различных факторов, включая цитокины, хемокины, протеазы и ростовые факторы. Такой профиль секретируемых стареющими клетками молекул получил название ассоциированного со старением секреторного фенотипа (senescence-associated secretory phenotype, SASP). На сегодняшний день известно, что SASP опосредует участие стареющих клеток в самых разнообразных биологических процессах, включая регенерацию, ремоделирование тканей, эмбриогенез, воспаление и туморогенез [1].

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ФЕНОТИПА, АССОЦИИРОВАННОГО С КЛЕТОЧНЫМ СТАРЕНИЕМ — SASP

Термин SASP впервые использовали в 2008 г. для обозначения факторов, секретируемых стареющими клетками [2]. На сегодняшний день принята следующая классификация компонентов, входящих в SASP: растворимые сигнальные факторы, протеазы, нерастворимые белки внеклеточного матрикса и небелковые компоненты [3]. По молекулярным механизмам факторы SASP можно разделить на следующие группы [4]:

1) *Факторы, связывающиеся с рецептором.* В состав данной группы входят растворимые сигнальные молекулы, к которым относятся цитокины, хемокины и ростовые факторы. Эти факторы могут влиять на клетки микроокружения, взаимодействуя с соответствующими поверхностными рецепторами на их мембранах и, запуская таким образом, разные внутриклеточные сигнальные каскады. Наиболее известными представителями этой группы являются интерлейкины IL-6, IL-8, IL-1α, хемокины GROα, GROβ, CCL-2, CCL-5, CCL-16, CCL-26, CCL-20 и ростовые факторы HGF, FGF, TGFβ, GM-CSF [5].

2) *Факторы, действующие напрямую.* Эта группа включает матриксные металлопротеазы MMP-1, MMP-10, MMP-3 и сериновые протеазы: тканевый

активатор плазминогена (tPA) и урокиназный активатор плазминогена (uPA). Эти факторы способны расщеплять мембраносвязанные белки, разрушать сигнальные молекулы и ремоделировать внеклеточный матрикс, благодаря чему стареющие клетки могут модифицировать свое микроокружение. В эту группу можно отнести и маленькие небелковые компоненты, к которым относятся активные формы кислорода (АФК) и азота, повреждающие соседние клетки [6].

3) Регуляторные факторы. В эту группу входят тканевые ингибиторы металлопротеаз (TIMP), ингибитор активатора плазминогена (PAI) и белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (IGFBP). Эти факторы не имеют собственной ферментативной активности, однако, связываясь с факторами, входящими в первую и вторую группы, регулируют их функционирование. Так, например, TIMP подавляют активность большинства MMP, PAI-1 функционирует преимущественно как ингибитор tPA и uPA, а IGFBP работают как белки-транспортеры IGF [7].

ДУАЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

В случае временного присутствия стареющих клеток аутокринный процесс играет положительную роль: во-первых, предотвращается пролиферация самих поврежденных клеток, а во-вто-

рых, активируется иммунный ответ, приводящий к их удалению [8].

Однако накопление стареющих клеток и длительная секреция SASP, способствующая распространению преждевременного старения на соседние клетки, может приводить к нарушению функционирования тканей, ускорению развития старения и различных возраст-ассоциированных заболеваний [9]. Например, повышенная секреция матричных металлопротеаз стареющими клетками играет важную роль в прогрессии таких патологий, как остеохондроз (ОХ), остеоартрит (ОА) и ишемическая болезнь сердца [10, 11]. Стареющие гладкомышечные клетки, секретирующие большие количества провоспалительных цитокинов, участвуют в развитии атеросклероза [12]. Повышение секреции TNF α стареющими Т-клетками вовлечено в механизм потери костной ткани [13]. Кроме того, сравнительно недавно для обозначения неинфекционного хронического системного воспаления, сопровождающего старение, в прогрессии которого секретируемые старыми клетками факторы SASP играют важнейшую роль, был введен термин inflammaging [14]. В контексте теории вклада хронического системного воспаления в патогенез заболеваний, ассоциированных с возрастом, заслуживает внимания обзор 2023 г., посвященный роли макрофагов в механизмах дегенерации межпо-

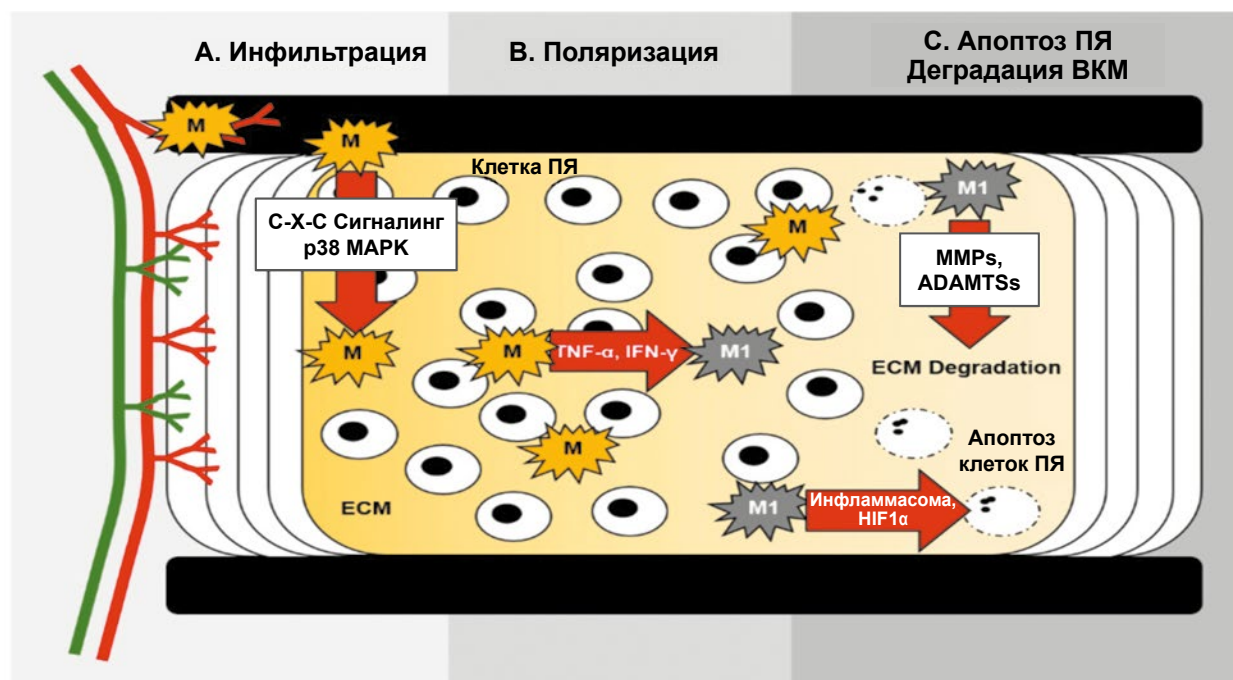


Рис. 1. Молекулярные механизмы дегенерации межпозвоночных дисков (МПД) при остеохондрозе и остеоартрите — роль макрофагов* [15]

* Молекулярный контроль макрофагов во время дегенерации межпозвоночного диска [МПД] (А). Сигналы С-Х-С и p38 MAPK способствуют инфильтрации макрофагов в МПД во время дегенерации (В). TNF- α и IFN- γ в локальном микроокружении способствуют поляризации M1 во время дегенерации МПД (С). Активация инфламмосомы и сигнал HIF-1 α влияют на апоптоз клеток пульпозного ядра (ПЯ), а продуцируемые макрофагами MMP и ADAMTS способствуют деградации внутриклеточного матрикса (ВКМ) в дегенерированных дисках.

звонковых дисков (МПД) [15]. В более ранних работах здоровые МПД рассматривались как иммунопривилегированные, аваскулярные структуры, но исследования последних десятилетий демонстрируют наличие кровеносных сосудов в наружном фиброзном кольце [16]. Это повышает потенциал инвазии иммунных клеток в МПД. При дегенеративных изменениях в МПД увеличение васкуляризации (врастание сосудистой сети в замыкательную пластинку и внутренние слои фиброзного кольца) способствует привлечению иммунных клеток, включая макрофаги, в диск, усиливая воспалительную реакцию и повышение уровня провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17 и TNF- α) и хемокинов, продуцируемых клетками МПД (рис. 1) [17, 18]. Цитокины стимулируют катаболическую реакцию, что приводит к потере внеклеточного матрикса и клеточному апоптозу [17].

Авторы обзора "Macrophages and Intervertebral Disc Degeneration", Korothe J. и соавт., сделали выводы о необходимости терапевтического воздействия на патологическую активность макрофагов для торможения деструктивных процессов, протекающих на фоне дегенеративных и воспалительных заболеваний опор-

но-двигательного аппарата, таких как ОХ и ОА, имеющих явную возраст-ассоциированную природу [15].

В 2017 г. в авторитетном журнале Cell была опубликована статья «Senescence in Health and Disease» двух исследователей Shenghui He и Norman Sharpless, дословный перевод названия которой звучит так — Старение в здоровье и болезни. Авторы определяют клеточное старение (или просто «старение») следующим образом — это вызванная стрессом длительная остановка клеточного цикла ранее репликативно — компетентных клеток, так называемая регулируемая реакция на стресс, которая меняет секреторный фенотип клетки на ассоциируемый со старением — SASP (рис. 2) [19].

Основная мысль авторов этой публикации заключается в том, что обилие стареющих клеток *in vivo* определяет «молекулярный», а не хронологический возраст. И из этого утверждения следует, что **торможение молекулярных путей клеточного старения позволяет терапевтически воздействовать на патологические процессы, ассоциированные с излишним накоплением «старых» клеток, в частности, с ОХ и ОА** [19].

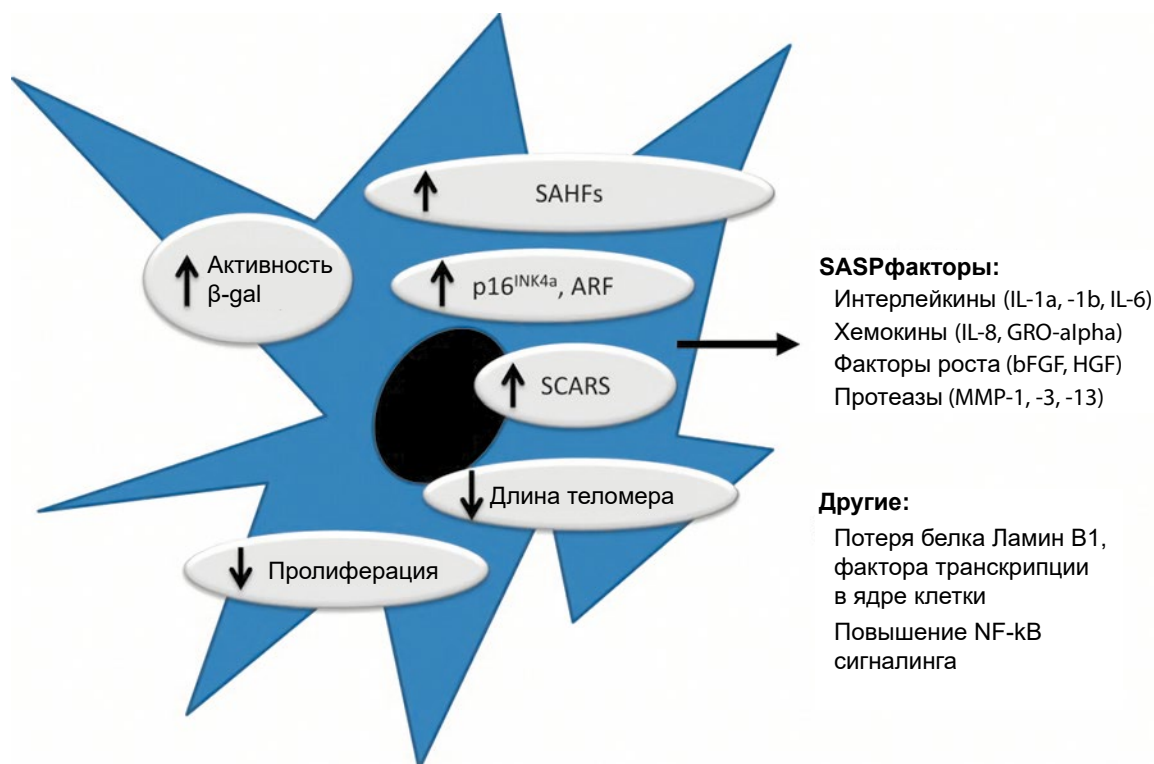


Рис. 2. Молекулярные характеристики клеточного старения* [19]

* Стареющие клетки демонстрируют длительную остановку роста, повышенную экспрессию продуктов локуса CDKN2a (p16INK4a и в меньшей степени ARF) и характерные изменения в клеточных структурах и экспрессии белков (например, выработка факторов SASP). Стареющие клетки *in vitro* демонстрируют изменения в клеточной морфологии (например, повышенное расплывание клеток) и повышенную активность SA- β -галактозидазы, но эти маркеры оказались менее полезными для распознавания *in vivo*. Несколько других маркеров (например, короткие теломеры; SCARS; активированный NF-kB и ответ на повреждение ДНК; SAHF) часто связаны с клеточным старением, но эти маркеры не являются ни чувствительными, ни специфичными для состояния старения. Потеря белка Ламин B1, фактора транскрипции в ядре клетки, является интересным новым маркером старения, который находится в стадии изучения.

ОХ и ОА: РАЗНЫЕ ДИАГНОЗЫ — ЕДИНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОРНИ

Термин «остеохондроз» ввел немецкий ортопед Хильдебрандт в 1933 г., что явилось несомненным прогрессом, так как новое понятие пришло на смену устаревшему «радикулиту».

ОХ позвоночника (синонимы: дорсопатия, спондилез, спондилоартроз) — термин, означающий дегенеративные изменения МПД и сегментарную нестабильность нижней части позвоночного столба. Это заболевание с высокой гетерогенностью патогенетических механизмов, которое сопровождается потерей высоты диска, деградацией внеклеточного матрикса, инфильтрацией нервов и кровеносных сосудов в пульпозное ядро, инвазией воспалительных клеток и апоптозом хондроцитов [20].

ОА определяется как группа заболеваний, имеющих в основе воспалительное дегенеративно-дистрофическое поражение суставов, при которых баланс деградаци и синтеза хряща и субхондральной кости нарушен, что ведет к деструкции хряща, пролиферативным реакциям хрящевой и костной ткани, сопровождаясь синовитом.

ОА характеризуется воспалением синовиальной оболочки сустава, которая пронизана кровеносными сосудами, активно участвующими в воспалительной реакции. ОА является наиболее распространенной формой артрита в мире. Его можно разделить на две категории: первичный и вторичный. Классически ОА проявляется болью в суставах и потерей функции, однако клинически заболевание очень изменчиво и может проявляться как клинически многогранное инвалидизирующее расстройство [21].

ОХ и ОА составляют общее понятие спондилоартроза. Причем ОА фасеточных (дугообразных) суставов рассматривается как истинный, так как фасеточные суставы являются обычными синовиальными, покрытыми гиалиновым хрящем, имеющими суставную полость и капсулу. При повреждении МПД при остеохондрозе наблюдается дегенерация хрящевой ткани с сопутствующим субхондральным склерозом и спондилезом. Но межпозвоночная хрящевая ткань является фиброзной, а не гиалиновой, как в суставах, хотя и содержит хондроитин сульфат, но в меньших пропорциях, в отличие от гиалина.

Общий знаменатель ОХ и ОА — это порочный круг воспаления и дегенерации, в основе которого лежат различные молекулярные механизмы, приводящие, в итоге, к разрушению МПД и суставного аппарата.

Основные клинические проявления ОХ и ОА — боль и нарушение функции. Болевой синдром полиморбиден и не всегда связан со степенью морфологических изменений, но на фоне боли снижается не только качество жизни, но и количество прожитых лет.

Исследования последних лет акцентируют внимание медицинского сообщества на необходимость терапевтического воздействия именно на молекулярные механизмы патогенеза ОХ и ОА, которые влияют на течение заболевания и прогноз на фоне купирования клинических проявлений патологического процесса. Симптом-модифицирующее (уменьшение боли) и структурно-модифицирующее (торможение дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике) действие препаратов из группы хондропротекторов позволяет рекомендовать их для включения в схемы терапии пациентов с ОХ и ОА. Молекулярные механизмы действия представителей этой группы препаратов предусматривают торможение дегенеративных изменений и восстановление структуры тканей МПД и суставов.

Хондропротекторы также обладают противовоспалительным действием, снижая потребность пациентов в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), позволяя избежать осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, что исключительно важно для коморбидных пациентов старшей возрастной группы [22, 23, 25]. Представитель этой группы лекарственных средств — российский инъекционный хондропротектор АМБЕНЕ®БИО, обладающий всеми преимуществами симптом-модифицирующих препаратов, продемонстрировал клиническую эффективность у пациентов с симптомами ОХ и ОА при отсутствии межлекарственного взаимодействия и благоприятном профиле безопасности [22, 23, 25].

В контексте теории клеточного старения, на фоне применения АМБЕНЕ®БИО у пациентов с возрастными изменениями опорно-двигательного аппарата, ожидаемо меняется секреторный фенотип клетки, ассоциируемый со старением — SASP. Это связано с механизмом действия препарата и нормализацией молекулярных процессов внутри клетки, что, в итоге, приводит к оздоровлению структур позвоночника и суставного аппарата.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМБЕНЕ®БИО У ПАЦИЕНТОВ С БНЧС

В 2023 г. на базе Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского было проведено исследование эффективности препарата АМБЕНЕ®БИО в составе комплексной терапии пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины [24]. Все пациенты (n = 50), принявшие участие в исследовании, получали НПВП, миорелаксанты, витамины группы В и физиопроцедуры. Методом случайной выборки пациенты были разделены на две группы по 25 человек — основная группа (ОГ), получавшая терапию АМБЕНЕ®БИО (по 2 мл в/м через

АМБЕНЕ®БИО снижает выраженность болевого синдрома при обострении в 3 раза

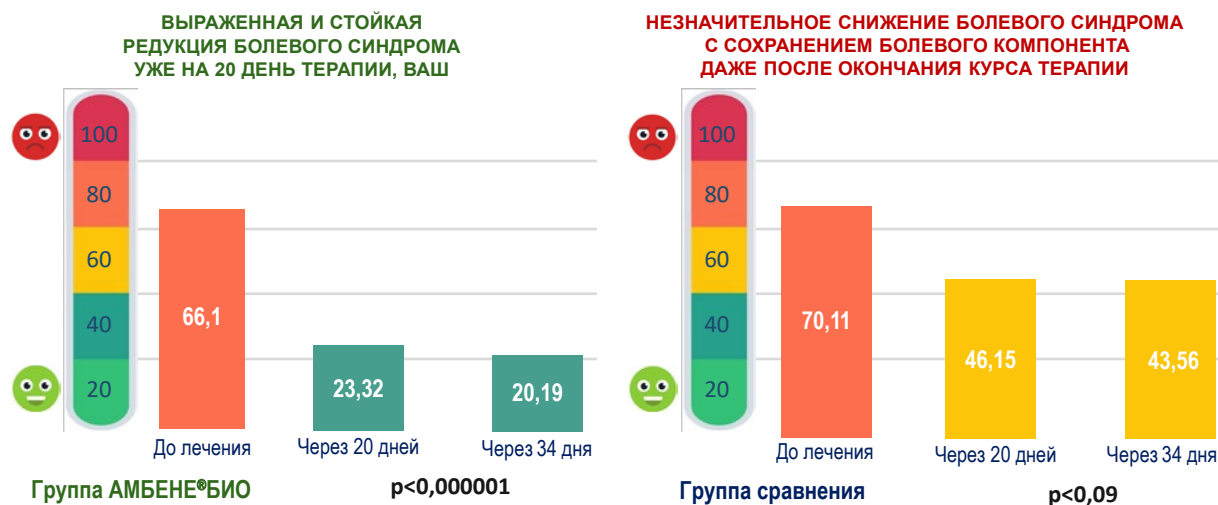


Рис. 3. Клиническая эффективность АМБЕНЕ®БИО при боли в спине [24]

день в течение 20 дней — 10 инъекций) и группа сравнения (ГС). Обследование больных осуществлялось на трех визитах — до начала лечения, на 20-й день терапии и через 14 дней после окончания курса лечения. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, отметили на фоне лечения улучшение состояния и уменьшение болевого синдрома. Результат опроса с использованием 100-балльной визуальной — аналоговой шкалы (ВАШ) показал, что на 20-й день терапии (визит 2) болевой синдром в нижней части спины в ОГ значительно снизился: с $66,1 \pm 8,54$ до $23,32 \pm 6,76$ балла ($p < 0,05$). В ГС динамика по ВАШ оказалась положительной, но не настолько выраженной: до лечения — $70,11 \pm 11,43$, на 20-й день терапии — $46,15 \pm 9,38$ балла (рис. 3). Сумма баллов тестирования по шкале Watkins в ОГ не превышала 15 баллов на протяжении исследования, в то время как в ГС суммарно шкала приблизилась к значению 24 балла. Применение АМБЕНЕ®БИО способствовало более быстрому наступлению обезболивающего эффекта — на 7 день терапии боль купировалась у 56 % пациентов ОГ. Это позволило уменьшить дозу и сократить продолжительность курса НПВП [24].

ВЛИЯНИЕ ИНЪЕКЦИОННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА АМБЕНЕ®БИО НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОХ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Качество жизни (англ. Quality of Life) — междисциплинарное понятие, характеризующее эффективность всех сторон жизнедея-

тельности человека, уровень удовлетворения материальных, духовных и социальных потребностей, уровень интеллектуального, культурного и физического развития, а также степень обеспечения безопасности жизни

В конце 2024 г., в выпуске журнала «Manage Pain», приуроченного к XV междисциплинарному конгрессу Manage Pain, были опубликованы результаты открытого проспективного многоцентрового исследования эффективности инъекционного хондропротектора комплексного действия АМБЕНЕ®БИО в терапии хронической неспецифической боли в спине [26]. В исследовании приняли участие 60 пациентов, в возрасте от 30 до 65 лет, с жалобами на хронический болевой синдром в нижней части спины (среднее значение по шкале ВАШ $56 \pm 6,04$ мм). Участники получали в/м инъекции препарата АМБЕНЕ®БИО в дозе по 2 мл однократно через день (10 инъекций) на фоне стандартной медикаментозной терапии — НПВП, миорелаксанты, витамины группы В и реабилитационные мероприятия. На старте терапии среднее значение ВАШ составляло $56 \pm 6,04$ мм, через 3 недели после начала терапии 93 % пациентов почувствовали выраженное снижение интенсивности боли (ВАШ $20,83 \pm 13,81$), из них у 5 % боль купировалась полностью ($p < 0,0001$). Через 3 и 6 месяцев от начала лечения улучшение наблюдалось у 100 % пациентов, а уменьшение значений показателя ВАШ составляло 87 % и 95 % соответственно, относительно значений от начала терапии.

Таблица. Динамика изменения показателя между визитами

Визиты	Среднее изменение в баллах шкалы SF36 (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
			С улучшением	Без изменений	С ухудшением
1–2	15,33 (10,25)	46 %	59 (98 %)	1 (2 %)	—
2–3	2,72 (4,48)	4 %	43 (72 %)	11 (18 %)	6 (10 %)
1–3	18,05 (10,16)	52 %	59 (98 %)	—	1 (2 %)
3–4	2,58 (4,99)	3 %	41 (68 %)	14 (23 %)	5 (8 %)
2–4	5,3 (7,57)	8 %	47 (78 %)	9 (15 %)	4 (7 %)
1–4	20,63 (11,21)	58 %	60 (100 %)	—	—

В качестве одного из показателей эффективности терапии использовалась оценка качества жизни по шкале SF36 (The Short Form-36) после 10 инъекций АМБЕНЕ®БИО в течение 20 дней.

Опросник SF36 — неспецифическая анкета для оценки качества жизни пациента, используемая в США и странах Европы, которая отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья. SF36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя от 0 до 100, тем лучше оценка по выбранной шкале. Из них формируются два параметра — психологический и физический компоненты здоровья [26].

Шкала SF36 (более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни)

Физический компонент здоровья (Physical health — PH)

- физическое функционирование (Physical Functioning — PF);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP);
- интенсивность боли (Bodily pain — BP);
- общее состояние здоровья (General Health — GH);

Психический компонент здоровья (Mental Health — MH)

- жизненная активность (Vitality — VT);
- социальное функционирование (Social Functioning — SF);

- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE);
- психическое здоровье (Mental Health — MH).

Динамика изменений показателя качества жизни пациентов между визитами статистически достоверна (табл.) и имеет положительно выраженные тенденции.

На рисунке 4 представлена диаграмма изменения оценки качества жизни по шкале SF-36 через 3 недели после начала приема АМБЕНЕ®БИО (Визит 2, 3, 4) по сравнению с исходными данными (Визит 1). Данные, использованные для построения диаграммы, приведены в таблице. Так как в качестве основного инструмента оценки показателей качества жизни использовались баллы, получаемые по итогам опроса, то визуализация ответов участников исследования на вопросы анкеты SF36 позволяет сделать вывод о том, что все пациенты живут полноценной жизнью в физическом, психическом и социальном плане, что является объективным показателем эффективности проведенной терапии.

Выводы

В контексте теории клеточного старения, на фоне применения АМБЕНЕ®БИО у пациентов с возрастными изменениями опорно-двигательного аппарата, ожидаемо меняется секреторный фенотип клетки, ассоциируемый со старением — SASP. Это связано с механизмом действия препарата и нормализацией молекулярных процессов внутри клетки, что, в итоге, приводит к оздоровлению структур позвоночника и суставного аппарата. Результаты клинических исследований подтверждают эффективность АМБЕНЕ®БИО у пациентов с заболеваниями, связанными с возрастным фактором. Важным показателем, определяющим успешность лечения, является повышение качества жизни пациентов на фоне проведенной терапии. На основании данных исследования, проведенного на базе 15 клинических центров

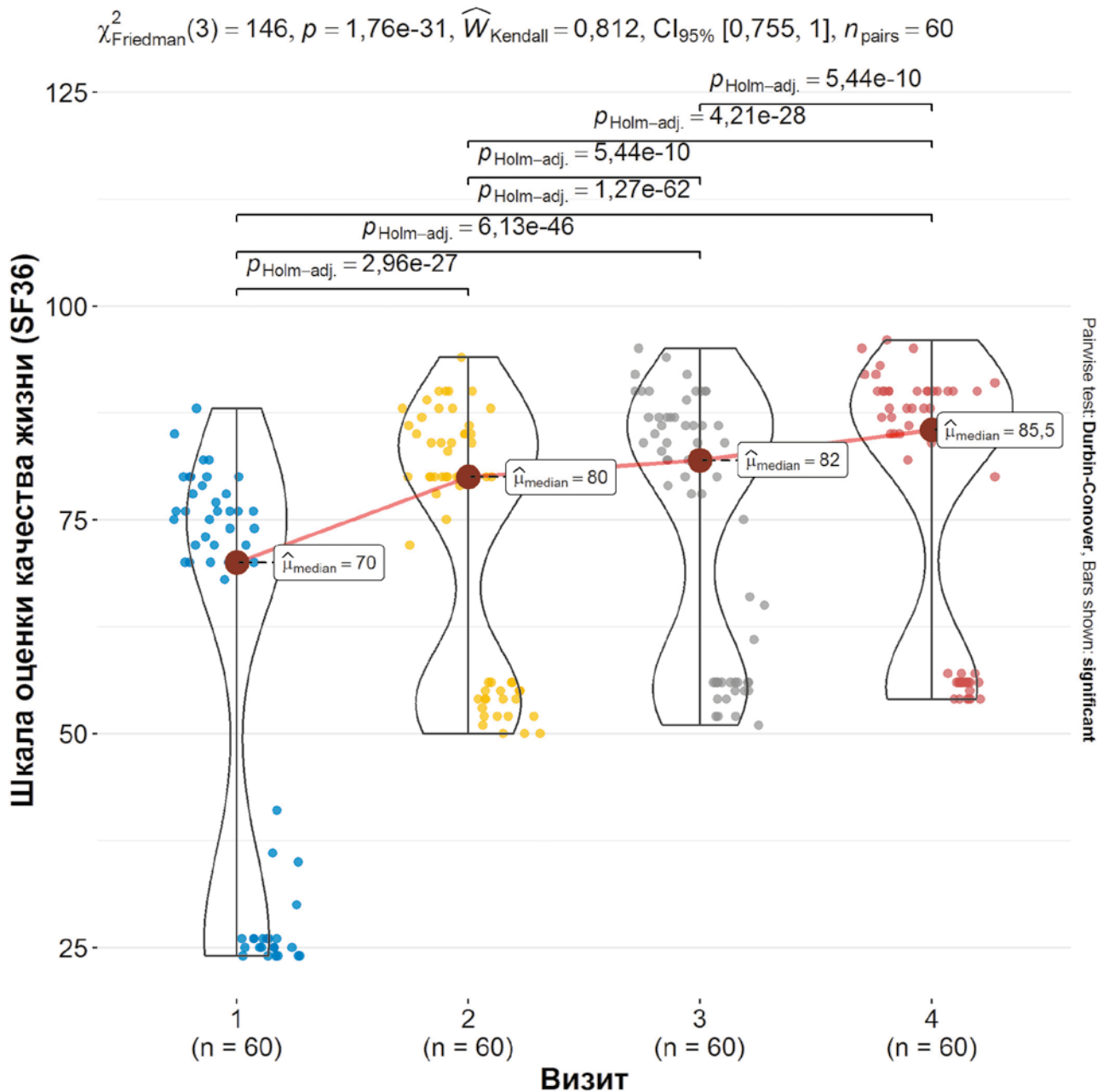


Рис. 4. Изменения значения показателя SF36 (качество жизни) по визитам*

* Приведены значения непараметрического теста Фридмана и p -value парного теста Дарбина-Коновера с поправкой Холма-Бонферрони.

в 2024 г., на фоне терапии инъекционным хондропротектором АМБЕНЕ®БИО, наблюдается клинически и статистически достоверное повышение качества жизни пациентов по сравнению с исходными данными ($p < 0,0001$). Через 6 мес. после окончания курса лечения препаратом АМБЕНЕ®БИО улучшение наблюдается у 100 % пациентов по сравнению с дебутом терапии. Средний показатель роста оценки качества жизни составляет 20,63 балла или 58 %. Улучшения касаются физического компонента здоровья по показателям физическое и ролевое функционирование, интенсивность боли и общее состо-

яние здоровья, а также психического компонента здоровья по показателям жизненная активность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье.

Многоплановое улучшение качества жизни всех участников исследования является достоверным подтверждением клинической эффективности инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ®БИО у пациентов с неспецифической болью в спине.

АМБЕНЕ®БИО возвращает радость жизни и омолаживает опорно-двигательный аппарат. А это — основная цель любого лечения.



Литература

- Бородкина А. В., Дерябин П. И., Грюкова А. А., Никольский Н. Н. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? *Acta Naturae*, том 10 № 1 (36) 2018, с. 4–15
- Coppe J. P., Patil C. K., Rodier F., Sun Y., Munoz D. P., Goldstein J., Nelson P. S., Desprez P. Y., Campisi J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor // *PLoS Biol.* 2008. V. 6. P. 2853–2868
- Coppe J. P., Desprez P. Y., Krtolica A., Campisi J. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression // *Annu. Rev. Pathol.* 2010. V. 5. P. 99–118
- Byun H. O., Lee Y. K., Kim J. M., Yoon G. From cell senescence to age-related diseases: differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes. *BMB Rep.*, 2015, Vol. 48, no. 10, pp. 549–558
- Kuilman T., Michaloglou C., Vredevelde L. C., Douma S., van Doorn R., Desmet C. J., Aarden L. A., Mooi W. J., Peeper D. S. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network // *Cell.* 2008. V. 133. № 6. P. 1019–1031
- Finkel T., Serrano M., Blasco M. A. The common biology of cancer and ageing // *Nature.* 2007. V. 448. № 7155. P. 767–774
- Brew K., Dinakarpandian D., Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000. V. 1477. P. 267–283
- Munoz-Espin D., Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2014. V. 15. P. 482–496
- Baker D. J., Wijshake T., Tchikonia T., LeBrasseur N. K., Childs B. G., van de Sluis B., Kirkland J. L., van Deursen J. M. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // *Nature.* 2011. V. 479. P. 232–236
- Price J. S., Waters J. G., Darrah C., Pennington C., Edwards D. R., Donell S. T., Clark I. M. The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis // *Aging Cell.* 2002. V. 1. P. 57–65
- Nanni S., Melandri G., Hanemaaijer R., Cervi V., Tomasi L., Altamari A., van Lent N., Tricoli P., Bacchi L., Branzi A. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphisms // *Transl. Res.* 2007. V. 149. P. 137–144
- Minamino T., Yoshida T., Tateno K., Miyauchi H., Zou Y., Toko H., Komuro I. Angiotensin II—Mediated Oxidative DNA Damage Accelerates Cellular Senescence in Cultured Human Vascular Smooth Muscle Cells via Telomere-Dependent and Independent Pathways // *Circulation.* 2003. V. 108. P. 2264–2269
- Effros R. B. Role of CD8 T Cell Replicative Senescence in Human Aging and in HIV-mediated Immunosenescence // *Exp. Gerontol.* 2004. V. 39. P. 517–524
- Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014. V. 69. P. S4 — S9
- Koroth J., Buko E. O., Abbott R., Johnson C. P., Ogle B. M., Stone L. S., Ellingson A. M., Bradley E. W. Macrophages and Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 10;24 (2):1367
- Kaupilla L. I. Ingrowth of blood vessels in disc degeneration. Angiographic and histological studies of cadaveric spines. *J. Bone Jt. Surg.* 1995, 77, 26–31. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Risbud M. V.; Shapiro I. M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: Pain and disc content. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014, 10, 44–56. [Google Scholar] [CrossRef]
- Willems N.; Tellegen A. R.; Bergknut N.; Creemers L. B.; Wolfswinkel J.; Freudigmann C.; Benz K.; Grinwis G. C. M.; Tryfonidou M. A.; Meij B. P. Inflammatory profiles in canine intervertebral disc degeneration. *BMC Vet. Res.* 2016, 12, 10. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
- He Sh., Sharpless N. E. Senescence in Health and Disease. *Cell.* 2017 Jun;169 (6):1000–1011
- Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration—Current therapeutic options and challenges. *Front Public Health.* 2023 Jul 6;11:1156749
- Sen R., Hurley J. A. Osteoarthritis. *StatPearls Publishing*, 2025
- Яковлева Н. В. Эффективность современной хондропротективной терапии у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ассоциированными с болевым синдромом в нижней части спины. *Лечащий врач.* 2023;4 (26):2–7 [Yakovleva NV. The effectiveness of modern chondroprotective therapy in patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine associated with pain in the lower back. *Lechaschivrach.* 2023;4 (26):2–7 (in Russian)].
- Барулин А. Е., Курушина О. В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *РМЖ.* 2013;30 (21):1543–5 [Barulin AYe, Kurushina OV. Chondroprotectors in the complex therapy of back pain. *RMJ.* 2013;30 (21):1543–5 (in Russian)].
- Кузнецова Е. Б., Кузнецов Н. С. Хондропротекторы в комплексной терапии неспецифической боли в спине: оценка эффективности. *Consilium Medicum.* 2023;25 (11)
- Феклистов А. Ю., Воробьева Л. Д., Алексеева О. Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (3):126–132.
- Данилов Ан. Б., Шугурова И. М. Роль инъекционного хондропротектора комплексного действия в терапии хронической неспецифической боли в спине по результатам открытого проспективного многоцентрового исследования. *Manage Pain,* 2024, № 4, 50–57.