

УДК 615.277



Сенолитические эффекты первого и второго поколения двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2

Е.С. Бережная, А.В. Савустьяненко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

E-mail: bereznoy7@yandex.ru

Получена 25.08.2025

После рецензирования 24.12.2025

Принята к печати 03.04.2026

Цель. Провести литературный обзор современных данных о сенолитических эффектах двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2, включая доступные молекулы, механизм их действия, эффективность и безопасность.

Материалы и методы. Поиск литературы выполнен в базах PubMed, Science Direct, SciELO по ключевым словам: «senolytics», «BCL-xL/BCL-2 dual degraders», «proteolysis targeting chimeras», «753b», «WH244». В базе eLIBRARY.ru использовали следующие ключевые запросы: «сенолитики», «двойные деградаторы BCL-xL/BCL-2», «протеолиз-направленные химеры», «753b», «WH244».

Результаты. Накопление в организме небольшого количества стареющих (сенесцентных) клеток благодаря высвобождению ими сенесцентно-ассоциированного секреторного фенотипа (SASP) способствует уничтожению старых и повреждённых клеток. Однако, когда сенесцентных клеток становится много, SASP запускает хронический воспалительный процесс, который ускоряет старение и ведет к развитию возраст-связанных заболеваний, таких как рак, сахарный диабет, атеросклероз и пр. Следовательно, возникает необходимость в разработке сенолитиков — лекарственных препаратов, направленных на уничтожение сенесцентных клеток. Один из возможных путей достижения этого сводится к фармакологической индукции апоптоза. По данным литературы с помощью технологии PROTACs была создана химерная молекула 753b. Один ее конец связывается с E3-лигазой, другой с антиапоптотическими белками (BCL-xL или BCL-2). В результате все эти молекулы сближаются в пространстве, формируя тройной комплекс. Благодаря близости E3-лигаза присоединяет молекулы убиквитина к антиапоптотическим белкам, после чего протеосома их разрушает. Когда BCL-xL и BCL-2 разрушены, происходит апоптоз сенесцентных клеток. Молекулу 753b относят к первому поколению двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2. В доклинических исследованиях была продемонстрирована ее антисенесцентная и противоопухолевая эффективность, без развития выраженной тромбоцитопении. На базе молекулы 753b за счёт двух модификаций был разработан ее более сильный аналог — молекула WH244, которую относят ко второму поколению двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2.

Заключение. Учитывая представленные в литературных источниках данные по эффективности и безопасности, требуется дальнейшее всестороннее исследование молекул 753b, WH244 и/или их производных, в том числе и в клинических исследованиях.

Ключевые слова: сенолитики; протеолиз-направленные химеры; двойные деградаторы BCL-xL/BCL-2; 753b; WH244

Список сокращений: SASP — сенесцентно-ассоциированный секреторный фенотип; SMIs — маломолекулярные ингибиторы; FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; PROTACs — протеолиз-направленные химеры; UPS — убиквитин-протеосомная система; POI — целевой белок; pVHL — белок фон Хиппеля-Линдау; Ub — убиквитин; SCLC — мелкоклеточный рак лёгкого; МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; МАСГ — метаболически ассоциированный стеатогепатит; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

Для цитирования: Е.С. Бережная, А.В. Савустьяненко. Сенолитические эффекты первого и второго поколения двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2. *Фармация и фармакология*. 2026;14(2):136-146. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-136-146

© Е.С. Бережная, А.В. Савустьяненко, 2026

For citation: E.S. Berezhnaya, A.V. Savustyanenko. Senolytic effects of first and second generation BCL-xL/BCL-2 dual degraders. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(2):136-146. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-136-146

Senolytic effects of first and second generation BCL-xL/BCL-2 dual degraders

E.S. Berezhnaya, A.V. Savustyanenko

Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky Ln., Rostov-on-Don, Russia, 344022

E-mail: berezhnoy7@yandex.ru

Received 25 July 2025

After peer review 24 Dec 2025

Accepted 03 Apr 2026

The aim. To conduct a literature review of current data on the senolytic effects of dual BCL-xL/BCL-2 degraders, including available molecules, their mechanism of action, efficacy, and safety.

Materials and Methods. Literature search was performed in PubMed, Science Direct, and SciELO databases using the keywords: "senolytics", "BCL-xL/BCL-2 dual degraders", "proteolysis targeting chimeras", "753b", "WH244". In the eLIBRARY.ru database were used the next keywords: «сенолитики», «двойные деградаторы BCL-xL/BCL-2», «протеолиз-направленные химеры», «753b», «WH244».

Results. The accumulation of a small number of senescent cells in the body, due to their release of the senescence-associated secretory phenotype (SASP), contributes to the elimination of old and damaged cells. However, when the number of senescent cells becomes large, SASP triggers a chronic inflammatory process that accelerates aging and leads to the development of age-related diseases such as cancer, diabetes mellitus, atherosclerosis, etc. Therefore, there is a need to develop senolytics — drugs aimed to eliminate senescent cells. One possible way to achieve this is through the pharmacological induction of apoptosis. According to literature data, a chimeric molecule, 753b, was created using PROTACs technology. One end of it binds to an E3 ligase, the other to anti-apoptotic proteins (BCL-xL or BCL-2). As a result, all these molecules are brought together in space, forming a ternary complex. Due to proximity, the E3 ligase attaches ubiquitin molecules to the anti-apoptotic proteins, after which the proteasome destroys them. When BCL-xL and BCL-2 are degraded, apoptosis of senescent cells occurs. The molecule 753b is classified as a first-generation dual BCL-xL/BCL-2 degrader. Its anti-senescence and anti-tumor efficacy has been demonstrated in preclinical studies without the development of significant thrombocytopenia. Based on molecule 753b, a more potent analog was developed through two modifications — molecule WH244, which is classified as a second-generation dual BCL-xL/BCL-2 degrader.

Conclusion. Considering the data on efficacy and safety presented in the literature sources, further comprehensive research on molecules 753b, WH244, and/or their derivatives is required, including in clinical studies.

Keywords: senolytics; proteolysis targeting chimeras; BCL-xL/BCL-2 dual degraders; 753b; WH244

Abbreviations: SASP — senescence-associated secretory phenotype; SMIs — small molecule inhibitors; FDA — US Food and Drug Administration; PROTACs — Proteolysis Targeting Chimeras; UPS — ubiquitin-proteasome system; POI — protein of interest; VHL — von Hippel-Lindau protein; Ub — ubiquitin; SCLC — small cell lung cancer; MAFLD — metabolically associated fatty liver disease; MASH — metabolically associated steatohepatitis; AML — acute myeloid leukemia.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «клеточное старение» (или «клеточная сенесценция») предложен L. Hayflick и P.S. Moorhead на основании наблюдения о том, что обычные клетки имеют ограниченную пролиферативную способность — после длительного периода культивирования выходят из клеточного цикла и оказываются в состоянии стойкой остановки роста [1, 2]. Этот вид старения получил название «репликативного старения» и связан с укорочением теломера и/или их дисфункцией [3, 4].

Позже обнаружили феномен «преждевременного клеточного старения», не связанный с укорочением теломера. Его развитие обусловлено влиянием на клетку различных эндогенных и экзогенных стрессоров, например, неадекватных условий культивирования клеток, онкогенных факторов,

генотоксических факторов, химиотерапии, радиотерапии и т. д. [5–8].

Временное накопление в организме ограниченного количества стареющих клеток, или сенесцентных клеток, любым из вышеприведённых способов имеет позитивное физиологическое значение. Вырабатываемые ими биологически активные вещества — так называемый сенесцентно-ассоциированный секреторный фенотип (SASP) — привлекают клетки иммунной системы, которые уничтожают старые и повреждённые клетки, и стимулируют пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток и клеток-предшественников, что позволяет восполнить популяцию клеток в повреждённых тканях. В частности, это один из важных механизмов в борьбе с онкогенезом [9].

Однако длительное накопление большого количества сенесцентных клеток приводит к противоположному эффекту. Высвобождаемый ими SASP запускает хронический воспалительный процесс [10, 11], который ускоряет старение и ведёт к развитию возраст-связанных заболеваний, таких как рак, сахарный диабет, атеросклероз и пр. [12–14].

Исходя из позитивной физиологической роли, исследователи изначально прилагали усилия по искусственной индукции клеточной сенесценции [15]. Когда стали ясны негативные эффекты избытка сенесцентных клеток, внимание было переключено на поиск способов снижения их количества и/или их активности [16]. По состоянию на сегодняшний день известно четыре группы подобных средств с указанным выше эффектом [17–19]:

- сенолитики (уничтожают сенесцентные клетки);
- сеноморфы (подавляют высвобождение SASP);
- сеноблокаторы (блокируют переход нормальных клеток в сенесцентное состояние);
- сенорверсеры (усиливают выход сенесцентных клеток из этого состояния).

Еще сравнительно недавно было неясно вовлечены ли сенесцентные клетки причинно в возрастную дисфункцию и будет ли их исчезновение оказывать положительный эффект. Однако было продемонстрировано, что генетическое удаление p16^{ink4a}-позитивных сенесцентных клеток с помощью INK-АТТАС, который функционирует как суицидальный трансген, вместе с введением димеризатора рекомбинантного белка AP20187, продлевало жизнь мышей и задерживало начало многих возраст-связанных заболеваний и расстройств у мышей с ускоренным и нормальным старением. Эти данные подтверждают целесообразность и эффективность первой из вышеупомянутых групп препаратов — сенолитиков [9, 20, 21]. Остальные группы не были в фокусе нашей статьи.

Поскольку действие сенолитиков направлено на сенесцентные клетки, важно отметить ряд признаков, отличающих их от нормальных клеток. В частности, они имеют увеличенный размер и неправильную форму, изменённый состав клеточной мембраны, повышенное содержание митохондрий и лизосом, структурное ремоделирование и дестабилизацию ядерной мембраны, их клеточный цикл обычно остановлен в G1 фазе, у них отсутствует апоптоз и т.д. [15]. Фармакологическая индукция апоптоза — один из важных путей уничтожения избыточного количества сенесцентных клеток сенолитическими средствами [22–25].

Таким образом, учитывая научную и практическую значимость темы, мы посвятили настоящий обзор сенолитикам, запускающим апоптоз сенесцентных клеток посредством влияния на BCL-xL и BCL-2 молекулы. При этом основное внимание мы уделили тем из них, которые делают это путём деградации BCL-xL и BCL-2.

ЦЕЛЬ. Провести литературный обзор современных данных о сенолитических эффектах двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2, включая доступные молекулы, механизм их действия, эффективность и безопасность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы выполнен в базах PubMed, Science Direct, SciELO по ключевым словам: «senolytics», «BCL-xL/BCL-2 dual degraders», «proteolysis targeting chimeras», «753b», «WH244». В базе eLIBRARY.ru использовали следующие ключевые запросы: «сенолитики», «двойные деградаторы BCL-xL/BCL-2», «протеолиз-направленные химеры», «753b», «WH244». Ни одна из молекул, принадлежащих к классу двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2, не включена в клинические исследования. Соответственно, настоящий обзор базируется на доклинических исследованиях данных молекул. Учитывались оригинальные статьи в виде полных версий статей или аннотаций, без включения материалов конференций, коротких сообщений и т.д.

В ходе поиска в базе PubMed по всем ключевым словам было обнаружено 24 исследования. Из них 18 было исключено вследствие того, что интересующая нас молекула 753b, относящаяся к первому поколению двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2, совпадает по написанию с клеточной линией V-79-753B, представляющей собой лёгочные фибробласты китайского хомяка и используемой в радиационной биологии и токсикологии для исследования повреждения, репарации и мутации ДНК. Далее, одно исследование было препринтом, не прошедшим рецензирование в научном журнале. В результатах поиска отдельно присутствовала финальная версия данной статьи (после рецензирования), которая и была учтена нами. Таким образом, из базы PubMed в настоящий обзор было включено 5 статей.

При аналогичном поиске в базе Science Direct по всем ключевым словам было выявлено 60 исследований. По аналогии с рассмотренным выше подходом, исключили 59 исследований как не соответствовавших заданной тематике. Лишь одна работа включена в настоящий обзор, но она входила в число 5 статей, обнаруженных в базе PubMed.

В базах eLIBRARY.ru и SciELO публикаций по используемым ключевым словам не обнаружено.

Следовательно, в общей сложности по всем базам данных обнаружено 5 доклинических

исследований, которые по итогу включены в настоящий обзор. Небольшое число статей связано с новизной изучаемых молекул и в целом данного научного направления — все работы выполнены в период с 2021 по 2025 гг.

Химические формулы молекул 753b и WH244 заимствованы из работы [26]. Для облегчения восприятия материала читателем на них сделаны следующие обозначения: лиганд, связывающийся с VHL (E3-лигаза); промежуточный линкер; лиганд, связывающийся с BCL-xL/BCL-2. Красными стрелками в молекуле WH244 показаны 1,4-диметилпиперазиновый фрагмент и место, где в морфолиновую группу добавлен мостиковый атом углерода. Подробное объяснение приведено в тексте.

Поскольку молекулы 753b и WH244 созданы по технологии PROTACs, в настоящем обзоре были перечислены преимущества этой технологии на основании дополнительных литературных источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первое поколение двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2

История создания молекулы 753b

Члены BCL-2 семейства белков относятся к ключевым регуляторам клеточного апоптоза и включают как антиапоптотические (BCL-2, BCL-xL, MCL-1 и т. д.) так и проапоптотические (BAD, BIM, PUMA, BAK, BAX и т. д.) белки. В раковых клетках их баланс смещён в сторону антиапоптотических белков, что способствует инициации опухоли, ее прогрессированию и развитию лекарственной резистентности [26].

Сначала в поле зрения исследователей попали так называемые маломолекулярные ингибиторы (SMIs), способные прямо ингибировать работу антиапоптотических белков. Среди них венетоклак (ABT199) способен селективно ингибировать BCL-2 и является единственным противоопухолевым препаратом из нацеленных на члены BCL-2 семейства, который был одобрен FDA (Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США). Одобрен он к применению и на территории Российской Федерации¹. В целом, его используют для лечения гематологических опухолей, выживаемость которых больше зависит от BCL-2. Однако венетоклак мало эффективен при лечении солидных опухолей, выживаемость которых зависит больше от BCL-xL [26–29].

Влияние и на гематологические, и на солидные опухоли наблюдалось у предшествовавшего венетоклаксу неселективного маломолекулярного ингибитора — навитоклакса (ABT263), который прямо ингибировал BCL-2 и BCL-xL. Однако в ходе его испытаний обнаружен серьёзный побочный эффект — тромбоцитопения, поскольку BCL-xL оказался важен для выживания циркулирующих тромбоцитов. Из-за этого побочного эффекта навитоклак не внедрили для применения в клиническую практику [26, 30].

Далее исследователи сменили тактику и вместо маломолекулярных ингибиторов (SMIs) стали использовать протеолиз-направленные химеры (PROTACs), которые не ингибируют, а разрушают белки. В соответствии с этим на базе навитоклакса (ABT263) была создана молекула DT2216. Однако исследователей снова ожидал неприятный сюрприз: хотя *in vitro* в безклеточной среде DT2216 связывался и с BCL-2, и с BCL-xL, в клетках он разрушал только BCL-xL, но не BCL-2. Одна проблема была решена — в силу особенностей технологии PROTACs тромбоцитопения не развивалась. Однако исчезло так сильно необходимое влияние на оба антиапоптотических белка одновременно (BCL-xL и BCL-2) [26].

Дальнейшее усовершенствование молекулы DT2216 при сохранении той же технологии PROTACs привело к созданию новой молекулы, представленной двумя смешанными стереоизомерами 753a и 753b. После их разделения S-эпимер (753a) только частично разрушал BCL-xL и не разрушал BCL-2, в то время как R-эпимер (753b) эффективно разрушал и BCL-xL, и BCL-2 [31].

Таким образом, молекула 753b стала первым представителем класса двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2. В силу особенностей технологии PROTACs ее применение не ведёт к развитию тромбоцитопении.

Механизм действия молекулы 753b

Функционирование убиквитин-протеосомной системы (UPS) является основным внутриклеточным нелизосомальным механизмом, ответственным за белковый гомеостаз, поскольку разрушает старые и повреждённые белки, белки с неправильным фолдингом, отработавшие свой срок регуляторные белки. В ходе ферментного каскада убиквитин-активирующий фермент (E1) активирует убиквитин, убиквитин-конъюгирующий фермент (E2) захватывает и передает убиквитин, убиквитин-лигаза (E3) присоединяет убиквитин к целевому белку. После этого протеосома его разрушает [32–35].

Технология PROTACs подразумевает создание гетерофункциональных молекул, состоящих из двух лигандов, соединённых между собой с помощью промежуточного линкера [36–38]. Один лиганд

¹ Венетоклак. ЛП-№(004567)-(РГ-РУ). Государственном реестре лекарственных средств. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=719240d6-b494-446a-b1a6-28c1faa3adba

специфичен для связывания с E3-лигазой, другой лиганд специфичен для связывания с целевым белком (POI). Типичный вид подобной молекулы представлен на рисунке 1 [39–41].

Соответственно, после введения в организм PROTACs уже непосредственно своими лигандами связываются с E3-лигазой и целевым белком, формируя тройной комплекс, пространственно сближающий их между собой (см. Рис. 1). В этих условиях E3-лигаза присоединяет много молекул убиквитина к целевому белку, что называют полиубиквитинированием (розовый цвет на рисунке 1), после чего протеосома разрушает его [36].

Как уже было отмечено выше, молекула 753b создана по технологии PROTACs. Один ее лиганд предназначен для связывания с E3-лигазой, другой — с целевым белком, которым выступает BCL-xL или BCL-2. В результате протеосома разрушает оба антиапоптотических белка, из-за чего 753b относят к двойным деградаторам BCL-xL/BCL-2 [31].

Необходимо внести уточнение, что лиганд 753b, связывающийся с E3-лигазой, конкретно связывается с белком VHL (von Hippel-Lindau protein), входящим наряду с другими белками в состав E3-убиквитин-лигазного комплекса. Белка VHL практически нет в тромбоцитах, поэтому 753b не разрушает в них BCL-xL, и, соответственно, не может вызвать значимой тромбоцитопении [41, 42].

Химическая структура молекулы 753b и расположение ее лигандов представлены на рисунке 1.

Результаты доклинических исследований молекулы 753b

В просмотренных электронных базах данных было обнаружено 3 доклинических исследования молекулы 753b.

S. Khan и соавт. [43] оценивали противоопухолевые эффекты 753b на BCL-xL/BCL-2 созависимых SCLC клеточных линиях и H146 ксенотрансплантатных моделях. (В обоих случаях речь идет о мелкоклеточном раке легких, но эксперименты с SCLC выполняли *in vitro*, а H146 инъецировали подкожно мышам с последующим ростом опухолей; созависимость означает, что выживаемость SCLC клеток обеспечивается ингибированием апоптоза сразу обеими молекулами BCL-xL и BCL-2). В результате исследования установлено, что 753b разрушает BCL-xL и BCL-2 как в SCLC клетках, так и в H146 клетках. Что важно, 753b оказался более сильной молекулой, чем DT2216, навитоклак, комбинация DT2216+венетоклак в снижении жизнеспособности BCL-xL/BCL-2 созависимых SCLC клеточных линий в клеточной культуре *in vitro*. Ежедневное введение 5 мг/кг 753b приводило к достоверной задержке

опухолевого роста в H146 ксенотрансплантатных моделях *in vivo* ($p < 0,0001$), аналогично комбинации DT2216+венетоклак. В дополнении к этому, введение 5 мг/кг 753b каждые 4 дня вызывало регрессию опухоли. В данной дозе 753b хорошо переносился у мышей, без развития тяжелой тромбоцитопении (наблюдаемой у навитоклакса), без изменения веса мышей. Полученные результаты указывают на то, что 753b, двойной деградатор BCL-xL/BCL-2, может быть эффективным и безопасным лекарственным средством у пациентов SCLC. Этот факт требует подтверждения в будущих клинических исследованиях.

В своей работе Y. Yang и соавт. [44] оценивали антисенесцентные и противоопухолевые эффекты 753b. Установлено, что назначение данного средства избирательно уменьшало количество сенесцентных клеток в печени старых мышей и STAM мышей отчасти вследствие их секвестрации в печени. (STAM™ мыши — коммерческая модель для фармакологической оценки лекарственных препаратов в отношении жирового повреждения печени и связанного с ним опухолевого роста). Более того, 753b эффективно ($p < 0,05$) снижал прогрессирование метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) и развитие гепатоцеллюлярной карциномы у STAM мышей даже после того, как у мышей развивался выраженный метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ) и фиброз печени. Полученные данные указывают на то, что 753b может стать потенциальным лекарственным средством для МАЖБП, позволяющим уменьшить частоту МАСГ-обусловленных гепатоцеллюлярных карцином.

В работе Y. Jia и соавт. [42] оценивались антисенесцентные и противоопухолевые эффекты 753b. Было выяснено, что назначение данной молекулы значительно ($p < 0,05$) снижало клеточную выживаемость и индуцировало дозозависимую деградацию BCL-xL и BCL-2 в субпопуляции гематопэтических клеточных линий, первичных образцах острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) *in vitro* и полученных от пациентов ксенотрансплантатных моделях ОМЛ *in vivo*. В последнем случае авторы отметили отсутствие тромбоцитопении. Дополнительно была продемонстрирована сенолитическая активность 753b, повышающая эффективность химиотерапии путём уменьшения выраженности химиотерапия-индуцированной клеточной сенесценции ($p < 0,01$). Полученные результаты служат доклиническим обоснованием целесообразности применения 753b в терапии ОМЛ. Они также предполагают, что назначение 753b вместе с химиотерапией может оказывать дополнительный лечебный эффект за счёт борьбы данной молекулы с химиорезистентностью, вызванной клеточной сенесценцией.

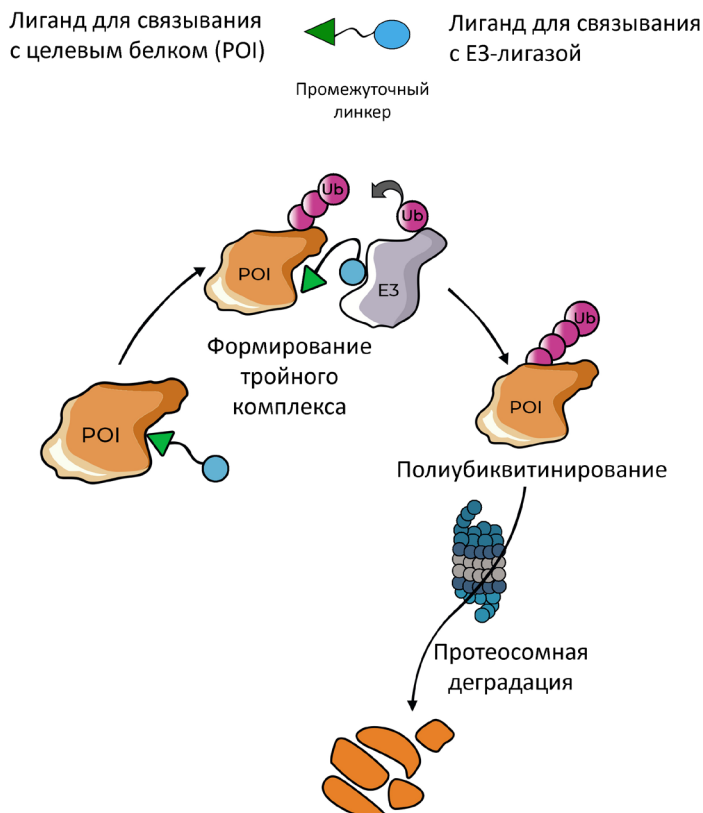


Рисунок 1 — Структура молекул PROTACs (вверху) и механизм их функционирования (внизу).
 Примечание: POI — protein of interest (целевой белок), E3 — E3-лигаза, Ub — убиквитин (розовый цвет), PROTACs — протеолиз-направленные химеры. Рисунок взят из источника [36], с изменениями, в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution (CC BY 4.0), <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

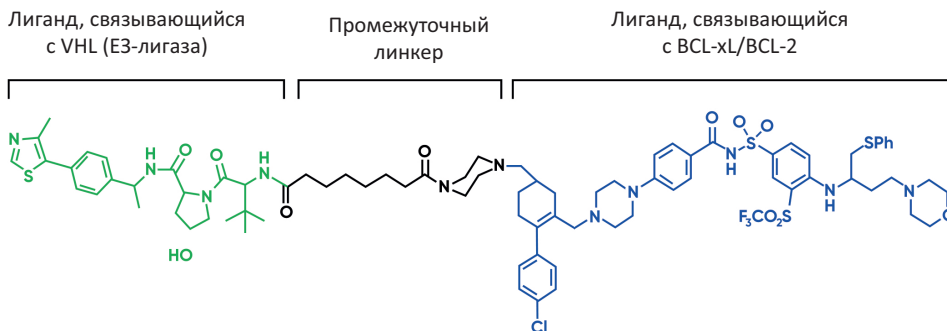


Рисунок 2 — Структура молекулы 753b.

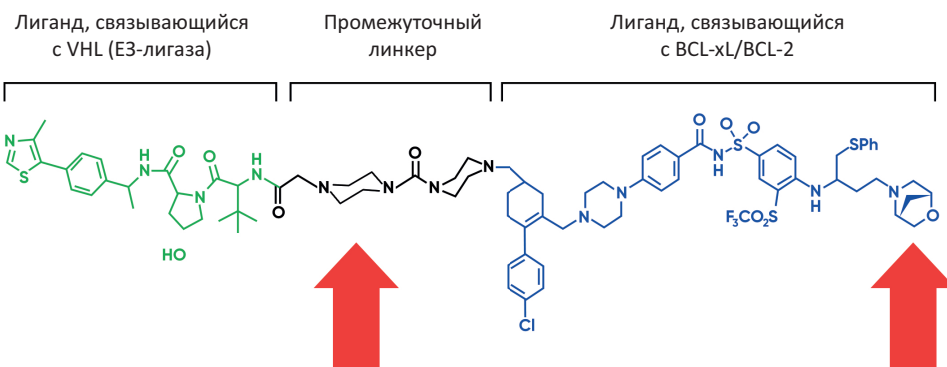


Рисунок 3 — Структура молекулы WH244.

Таким образом, в приведённых доклинических исследованиях были подтверждены антисенесцентные и противоопухолевые эффекты 753b, без развития выраженной тромбоцитопении. Следовательно, молекула 753b и/или ее производные являются хорошими кандидатами для будущих клинических исследований.

Второе поколение двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2

Исследователи, разработавшие молекулу 753b, изучили кристаллическую структуру тройных комплексов VHL(E3-лигаза)/753b/BCL-xL и VHL(E3-лигаза)/753b/BCL-2. Это позволило внести ряд полезных модификаций и синтезировать новую молекулу WH244 (Рис. 3) [26].

В частности, в промежуточном линкере 6-углеродная алкильная цепь (753b) заменена на 1,4-диметилпиперазиновый фрагмент (WH244), а в лиганде, связывающемся с BCL-xL или BCL-2, в морфолиновую группу (753b) добавлен мостиковый атом углерода (WH244). Эта группа является последней в лиганде и как раз связывается с BCL-xL или BCL-2.

Введение в промежуточный линкер WH244 упомянутого 1,4-диметилпиперазинового фрагмента давало следующие преимущества:

- увеличение жесткости промежуточного линкера (в отличие от гибкой 6-углеродной алкильной цепи), что важно для поддержания общей структуры тройного комплекса;
- улучшение электростатического взаимодействия между ионизируемой аминогруппой 1,4-диметилпиперазина и BCL-2, что важно для поддержания тройного комплекса.

Введение мостикового атома углерода в морфолиновую группу WH244 привело к более прочному связыванию соответствующего лиганда с BCL-xL/BCL-2, что важно для поддержания тройного комплекса.

Поддержание оптимальной структуры тройного комплекса способствует более тесному сближению E3-лигазы и BCL-xL/BCL-2, что стимулирует деградацию последних.

Исходя их результатов клеточных экспериментов [26], WH244 вызывал большую гибель раковых клеток Юрката (созависимых от BCL-xL/BCL-2) по сравнению с маломолекулярными ингибиторами (SMIs), DT2216 и 753b. Деградационная проба NiBiT на живых клетках также подтверждена у WH244 по сравнению с 753b.

Преимущества технологии PROTACs

Поскольку обе обсуждаемые молекулы (753b, WH244) созданы по технологии PROTACs, стоит отметить достоинства этой технологии.

Традиционные маломолекулярные ингибиторы (SMIs) демонстрируют так называемую «occursancy-driven pharmacology» — «фармакологию, ориентированную на оккупирование»: они связываются с белками и прямо ингибируют их активность. Это требует постоянного присутствия SMIs в достаточной концентрации [45–47]. PROTACs работают по принципу «event-driven pharmacology» — «фармакологии, ориентированной на событие»: препараты запускают клеточное событие, такое как разрушение белка, что приводит к снижению концентрации целевого белка. Эти эффекты длятся некоторое время даже после отмены препаратов, поскольку клеткам нужно время на ресинтез белка [48, 49].

PROTACs действуют субстехиометрически — одна молекула может разрушить много молекул целевого белка (после разрушения одной молекулы целевого белка PROTACs высвобождаются для связывания и разрушения другой молекулы целевого белка, и т.д.) [50–52]. По этой причине концентрация PROTACs должна быть ниже по сравнению с концентрацией SMIs для достижения терапевтического эффекта [53, 54].

PROTACs могут избирательно деградировать целевые белки в ткани/клетко-специфичной манере [26, 55].

Целевые белки могут мутировать, что приводит к развитию лекарственной резистентности. Однако PROTACs разрушают белок не зависимо от наличия в нем мутаций, преодолевая таким образом лекарственную резистентность [56, 57].

Белки, у которых нет каталитической активности и/или имеются каталитически независимые функции, рассматривают как «труднодостижимые мишени» из-за отсутствия активных центров для связывания с ними [58–60]. Однако PROTACs разрушают весь белок и не нуждаются в подобных центрах связывания, следовательно, достигая те самые «труднодостижимые» белки [61–63].

Таким образом, представленные литературные данные свидетельствуют о целом ряде преимуществ технологии PROTACs, что обосновывает разработку новых лекарственных препаратов.

Ограничения обзора

Настоящий обзор, посвященный сенолитическим эффектам первого и второго поколения двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2, был выполнен в форме простого описательного обзора. В тоже время в последние десятилетия систематические обзоры и метаанализы, исходно разрабатывавшиеся для клинических исследований, все чаще применяют для анализа доклинических экспериментальных данных. Это позволяет обобщать результаты, находить пробелы в знаниях, улучшить перенос лабораторных данных на человеческий организм. Мы не могли воспользоваться этими более сложными методами

оценки по причине малого числа исходных (первичных) исследований.

Одно из ограничений связано с методологией отбора исследований. Обычно несколько авторов независимо друг от друга проводят поиск публикаций по базам данным. После этого сравнивают и объединяют результаты поиска, спорные статьи обсуждают. В нашем обзоре мы посчитали достаточным, чтобы поисковую работу выполнил один автор, учитывая новизну темы и связанное с этим малое число работ.

В каждой из публикаций, посвященных молекулам 753b и WH244, принимало участие приблизительно 10–20 исследователей из разных научных центров. Часть исследователей менялась, часть была представлена одними и теми же людьми. Это позволяет говорить о том, что в какой-то мере все статьи написаны одним коллективом авторов, что может вносить ошибку в представленные данные.

Молекула WH244 является новой разработкой и пока единственным представителем второго поколения двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2. Ей была посвящена всего одна пилотная работа, что является недостаточным, чтобы делать окончательные выводы о ее эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка молекул 753b и WH244 знаменует собой важный этап не только в онкологии, но и в области борьбы со старением, благодаря их выраженному сенолитическому эффекту. Основная проблема более ранних препаратов, таких как навитоклакс, заключалась в развитии выраженной тромбоцитопении. Поскольку тромбоциты критически зависят от белка BCL-xL, его прямое ингибирование приводило к их массовой гибели. Из-за этого побочного эффекта навитоклакс так и не был допущен к применению в клинике.

Двойные деградаторы (PROTACs) действуют по-другому. Вместо простого ингибирования активного центра белка, молекулы 753b и WH244 связывают BCL-xL и BCL-2 для их последующего уничтожения клеточной системой утилизации. Ключ к безопасности здесь кроется в тканеспецифичности. Доклинические данные показывают, что механизмы деградации в тромбоцитах практически не

протекают. Это создает широкое терапевтическое окно: возникает мощный сенолитический эффект — очищение организма от дефектных клеток — без критического падения уровня тромбоцитов.

Переход от первого поколения деградаторов (753b) ко второму (WH244) позволил еще больше увеличить аффинность к мишеням и улучшить фармакокинетику. WH244 демонстрирует более глубокую деградацию белков при меньших концентрациях, что делает его перспективным кандидатом для терапии возраст-зависимой патологии и системного омоложения тканей, резистентных к стандартным геропротекторам.

Более того, инновационная архитектура молекул 753b и WH244 позволяет эффективнее преодолевать механизмы выживания патологических клеток. В отличие от традиционных маломолекулярных ингибиторов, которые могут вытесняться при повышении концентрации антиапоптотических белков, деградаторы работают по каталитическому принципу: одна молекула препарата способна последовательно уничтожить множество белков-мишеней. Это обеспечивает пролонгированный сенолитический эффект даже после снижения концентрации самого препарата в плазме крови.

В совокупности все перечисленное превращает деградаторы BCL-xL/BCL-2 в мощнейший инструмент биogerонтологии, способный кардинально изменить подход к лечению хронических заболеваний и продлению активного долголетия. Отдельно следует отметить их ожидаемую синергию с другими методами регенеративной медицины.

Таким образом, преимущества технологии PROTACs очевидны, и новые молекулы, упомянутые в настоящем обзоре (753b и WH244), равно как и их будущие производные, требуют дальнейшего всестороннего изучения, в том числе и в клинических исследованиях. Особое внимание следует уделить оптимизации фармакокинетических свойств и оценке долгосрочной безопасности. Глубокое понимание механизмов избирательной деградации белков-мишеней позволит расширить терапевтический арсенал, открывая уникальные возможности для направленного лечения сложных патологий, которые ранее считались практически неизлечимыми.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Бережная — определение концепции, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Савустьяненко — работа с данными, визуализация, написание черновика рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp Cell Res.* – 1961. – Vol. 25. – P. 585–621. DOI: 10.1016/0014-4827(61)90192-6
2. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // *Exp Cell Res.* – 1965. – Vol. 37. – P. 614–636. DOI: 10.1016/0014-4827(65)90211-9
3. Pizzul P., Rinaldi C., Bonetti D. The multistep path to replicative senescence onset: zooming on triggering and inhibitory events at telomeric DNA // *Front Cell Dev Biol.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1250264. DOI: 10.3389/fcell.2023.1250264
4. Rossiello F., Jurk D., Passos J.F., d'Adda di Fagnana F. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases // *Nat Cell Biol.* – 2022. – Vol. 24, No. 2. – P. 135–147. DOI: 10.1038/s41556-022-00842-x
5. Kuilman T., Michaloglou C., Mooi W.J., Peeper D.S. The essence of senescence // *Genes Dev.* – 2010. – Vol. 24, No. 22. – P. 2463–2479. DOI: 10.1101/gad.1971610
6. Xiao S., Qin D., Hou X., Tian L., Yu Y., Zhang R., Lyu H., Guo D., Chen X.Z., Zhou C., Tang J. Cellular senescence: a double-edged sword in cancer therapy // *Front Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1189015. DOI: 10.3389/fonc.2023.1189015
7. Takahashi A. The discovery of oncogene-induced senescence // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2024. – Vol. 25, No. 12. – P. 951. DOI: 10.1038/s41580-024-00791-3
8. Saleh T., Bloukh S., Carpenter V.J., Alwohoush E., Bakeer J., Darwish S., Azab B., Gewirtz D.A. Therapy-Induced Senescence: An “Old” Friend Becomes the Enemy // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12, No. 4. – P. 822. DOI: 10.3390/cancers12040822
9. Liu X., Wang Y., Zhang X., Gao Z., Zhang S., Shi P., Zhang X., Song L., Hendrickson H., Zhou D., Zheng G. Senolytic activity of piperlongumine analogues: Synthesis and biological evaluation // *Bioorg Med Chem.* – 2018. – Vol. 26, No. 14. – P. 3925–3938. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.06.013
10. Kuehnemann C., Wiley C.D. Senescent cells at the crossroads of aging, disease, and tissue homeostasis // *Aging Cell.* – 2024. – Vol. 23, No. 1. – P. e13988. DOI: 10.1111/acel.13988
11. Saito Y., Yamamoto S., Chikenji T.S. Role of cellular senescence in inflammation and regeneration // *Inflamm Regen.* – 2024. – Vol. 44, No. 1. – P. 28. DOI: 10.1186/s41232-024-00342-5
12. Colucci M., Sarill M., Maddalena M., Valdata A., Troiani M., Massarotti M., Bolis M., Bressan S., Kohl A., Robesti D., Saponaro M., Shi Q., Song P., Brina D., Cali B., Alimonti A. Senescence in cancer // *Cancer Cell.* – 2025. – Vol. 43, No. 7. – P. 1204–1226. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.05.015
13. Murakami T., Inagaki N., Kondoh H. Cellular Senescence in Diabetes Mellitus: Distinct Senotherapeutic Strategies for Adipose Tissue and Pancreatic β Cells // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 869414. DOI: 10.3389/fendo.2022.869414
14. Sun Y., Wang X., Liu T., Zhu X., Pan X. The multifaceted role of the SASP in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutic opportunities // *Cell Biosci.* – 2022. – Vol. 12, No. 1. – P. 74. DOI: 10.1186/s13578-022-00815-5
15. Czajkowski K., Herbet M., Murias M., Piątkowska-Chmiel I. Senolytics: charting a new course or enhancing existing anti-tumor therapies? // *Cell Oncol (Dordr).* – 2025. – Vol. 48, No. 2. – P. 351–371. DOI: 10.1007/s13402-024-01018-5
16. Chaib S., Tchkonja T., Kirkland J.L. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic // *Nat Med.* – 2022. – Vol. 28, No. 8. – P. 1556–1568. DOI: 10.1038/s41591-022-01923-y
17. 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. – P. 1362–1383. DOI: 10.1111/febs.16350
18. Dhokia V., Albati A., Smith H., Thomas G., Macip S. A second generation of senotherapies: the development of targeted senolytics, senoblockers and senoreversers for healthy ageing // *Biochem Soc Trans.* – 2024. – Vol. 52, No. 4. – P. 1661–1671. DOI: 10.1042/BST20231066
19. Shahzadi A., Ozyazgan S., Çakatay U. Pharmacological frontiers in senescence: Transforming senescence with drug repurposing // *Adv Pharmacol.* – 2025. – Vol. 104. – P. 121–176. DOI: 10.1016/bs.apha.2025.02.010
20. Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Childs B.G., van de Sluis B., Kirkland J.L., van Deursen J.M. Clearance of p16^{Ink4a}-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // *Nature.* – 2011. – Vol. 479, No. 7372. – P. 232–236. DOI: 10.1038/nature10600
21. Baker D.J., Childs B.G., Durik M., Wijers M.E., Sieben C.J., Zhong J., Saltness R.A., Jeganathan K.B., Verzosa G.C., Pezeshek A., Khazaie K., Miller J.D., van Deursen J.M. Naturally occurring p16^{Ink4a}-positive cells shorten healthy lifespan // *Nature.* – 2016. – Vol. 530, No. 7589. – P. 184–189. DOI: 10.1038/nature16932
22. Kirkland J.L., Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation // *J Intern Med.* – 2020. – Vol. 288, No. 5. – P. 518–536. DOI: 10.1111/joim.13141
23. Dookun E., Passos J.F., Arthur H.M., Richardson G.D. Therapeutic Potential of Senolytics in Cardiovascular Disease // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2022. – Vol. 36, No. 1. – P. 187–196. DOI: 10.1007/s10557-020-07075-w
24. Martel J., Ojcius D.M., Wu C.Y., Peng H.H., Voisin L., Perfettini J.L., Ko Y.F., Young J.D. Emerging use of senolytics and senomorphics against aging and chronic diseases // *Med Res Rev.* – 2020. – Vol. 40, No. 6. – P. 2114–2131. DOI: 10.1002/med.21702
25. Richardson M., Richardson D.R. Pharmacological Targeting of Senescence with Senolytics as a New Therapeutic Strategy for Neurodegeneration // *Mol Pharmacol.* – 2024. – Vol. 105, No. 2. – P. 64–74. DOI: 10.1124/molpharm.123.000803
26. Nayak D., Lv D., Yuan Y., Zhang P., Hu W., Nayak A., Ruben E.A., Lv Z., Sung P., Hromas R., Zheng G., Zhou D., Olsen S.K. Development and crystal structures of a potent second-generation dual degrader of BCL-2 and BCL-xL // *Nat Commun.* – 2024. – Vol. 15, No. 1. – P. 2743. DOI: 10.1038/s41467-024-46922-4
27. Deeks E.D. Venetoclax: First Global Approval // *Drugs.* – 2016. – Vol. 76, No. 9. – P. 979–987. DOI: 10.1007/s40265-016-0596-x
28. Hu M., Li W., Zhang Y., Liang C., Tan J., Wang Y. Venetoclax in adult acute myeloid leukemia // *Biomed Pharmacother.* – 2023. – Vol. 168. – P. 115820. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115820
29. Blair H.A. Venetoclax: A Review in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80, No. 18. – P. 1973–1980. DOI: 10.1007/s40265-020-01433-6
30. de Vos S., Leonard J.P., Friedberg J.W., Zain J., Dunleavy K.,

- Humerickhouse R., Hayslip J., Pesko J., Wilson W.H. Safety and efficacy of navitoclax, a BCL-2 and BCL-xL inhibitor, in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies: results from a phase 2a study // *Leuk Lymphoma*. – 2021. – Vol. 62, No. 4. – P. 810–818. DOI: 10.1080/10428194.2020.1845332
31. Lv D., Pal P., Liu X., Jia Y., Thummuri D., Zhang P., Hu W., Pei J., Zhang Q., Zhou S., Khan S., Zhang X., Hua N., Yang Q., Arango S., Zhang W., Nayak D., Olsen S.K., Weintraub S.T., Hromas R., Konopleva M., Yuan Y., Zheng G., Zhou D. Development of a BCL-xL and BCL-2 dual degrader with improved anti-leukemic activity // *Nat Commun*. – 2021. – Vol. 12, No. 1. – P. 6896. DOI: 10.1038/s41467-021-27210-x
 32. Çetin G., Klafack S., Studencka-Turski M., Krüger E., Ebstein F. The Ubiquitin-Proteasome System in Immune Cells // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 60. DOI: 10.3390/biom11010060
 33. Sun-Wang J.L., Ivanova S., Zorzano A. The dialogue between the ubiquitin-proteasome system and autophagy: Implications in ageing // *Ageing Res Rev*. – 2020. – Vol. 64. – P. 101203. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101203
 34. Abbas R., Larisch S. Killing by Degradation: Regulation of Apoptosis by the Ubiquitin-Proteasome-System // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, No. 12. – P. 3465. DOI: 10.3390/cells10123465
 35. Sharma A., Trivedi A.K. Regulation of apoptosis by E3 ubiquitin ligases in ubiquitin proteasome system // *Cell Biol Int*. – 2020. – Vol. 44, No. 3. – P. 721–734. DOI: 10.1002/cbin.11277
 36. Salerno A., Seghetti F., Caciolla J., Uliassi E., Testi E., Guardigni M., Roberti M., Milelli A., Bolognesi M.L. Enriching Proteolysis Targeting Chimeras with a Second Modality: When Two Are Better Than One // *J Med Chem*. – 2022. – Vol. 65, No. 14. – P. 9507–9530. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00302
 37. Nalawansa D.A., Crews C.M. PROTACs: An Emerging Therapeutic Modality in Precision Medicine // *Cell Chem Biol*. – 2020. – Vol. 27, No. 8. – P. 998–1014. DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.07.020
 38. Wang C., Zhang Y., Chen W., Wu Y., Xing D. New-generation advanced PROTACs as potential therapeutic agents in cancer therapy // *Mol Cancer*. – 2024. – Vol. 23, No. 1. – P. 110. DOI: 10.1186/s12943-024-02024-9
 39. Wang Y.W., Lan L., Wang M., Zhang J.Y., Gao Y.H., Shi L., Sun L.P. PROTACs: A technology with a gold rush-like atmosphere // *Eur J Med Chem*. – 2023. – Vol. 247. – P. 115037. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.115037
 40. Sincere N.I., Anand K., Ashique S., Yang J., You C. PROTACs: Emerging Targeted Protein Degradation Approaches for Advanced Druggable Strategies // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, No. 10. – P. 4014. DOI: 10.3390/molecules28104014
 41. Negi A., Voisin-Chiret A.S. Strategies to Reduce the On-Target Platelet Toxicity of Bcl-xL Inhibitors: PROTACs, SNIPERs and Prodrug-Based Approaches // *Chembiochem*. – 2022. – Vol. 23, No. 12. – P. e202100689. DOI: 10.1002/cbic.202100689
 42. Jia Y., Han L., Ramage C.L., Wang Z., Weng C.C., Yang L., Colla S., Ma H., Zhang W., Andreeff M., Daver N., Jain N., Pemmaraju N., Bhalla K., Mustjoki S., Zhang P., Zheng G., Zhou D., Zhang Q., Konopleva M. Co-targeting BCL-XL and BCL-2 by PROTAC 753B eliminates leukemia cells and enhances efficacy of chemotherapy by targeting senescent cells // *Haematologica*. – 2023. – Vol. 108, No. 10. – P. 2626–2638. DOI: 10.3324/haematol.2022.281915
 43. Khan S., Cao L., Wiegand J., Zhang P., Zajac-Kaye M., Kaye F.J., Zheng G., Zhou D. PROTAC-Mediated Dual Degradation of BCL-xL and BCL-2 Is a Highly Effective Therapeutic Strategy in Small-Cell Lung Cancer // *Cells*. – 2024. – Vol. 13, No. 6. – P. 528. DOI: 10.3390/cells13060528
 44. Yang Y., Jn-Simon N., He Y., Sun C., Zhang P., Hu W., Tian T., Zeng H., Basha S., Huerta A.S., Sun L.Z., Yin X.M., Hromas R., Zheng G., Pi L., Zhou D. A BCL-xL/BCL-2 PROTAC effectively clears senescent cells in the liver and reduces MASH-driven hepatocellular carcinoma in mice // *Nat Aging*. – 2025. – Vol. 5, No. 3. – P. 386–400. DOI: 10.1038/s43587-025-00811-7
 45. Cromm P.M., Crews C.M. Targeted Protein Degradation: from Chemical Biology to Drug Discovery // *Cell Chem Biol*. – 2017. – Vol. 24, No. 9. – P. 1181–1190. DOI: 10.1016/j.chembiol.2017.05.024
 46. Haid R.T.U., Reichel A. A Mechanistic Pharmacodynamic Modeling Framework for the Assessment and Optimization of Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, No. 1. – P. 195. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010195
 47. Békés M., Langley D.R., Crews C.M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue // *Nat Rev Drug Discov*. – 2022. – Vol. 21, No. 3. – P. 181–200. DOI: 10.1038/s41573-021-00371-6
 48. Graham H. The mechanism of action and clinical value of PROTACs: A graphical review // *Cell Signal*. – 2022. – Vol. 99. – P. 110446. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110446
 49. Bond M.J., Crews C.M. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) come of age: entering the third decade of targeted protein degradation // *RSC Chem Biol*. – 2021. – Vol. 2, No. 3. – P. 725–742. DOI: 10.1039/d1cb00011j
 50. Paiva S.L., Crews C.M. Targeted protein degradation: elements of PROTAC design // *Curr Opin Chem Biol*. – 2019. – Vol. 50. – P. 111–119. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.02.022
 51. Chirnomas D., Hornberger K.R., Crews C.M. Protein degraders enter the clinic - a new approach to cancer therapy // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 20, No. 4. – P. 265–278. DOI: 10.1038/s41571-023-00736-3
 52. He Y., Khan S., Huo Z., Lv D., Zhang X., Liu X., Yuan Y., Hromas R., Xu M., Zheng G., Zhou D. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) are emerging therapeutics for hematologic malignancies // *J Hematol Oncol*. – 2020. – Vol. 13, No. 1. – P. 103. DOI: 10.1186/s13045-020-00924-z
 53. Choudhary D., Kaur A., Singh P., Chaudhary G., Kaur R., Bayan M.F., Chandrasekaran B., Marji S.M., Ayman R. Target protein degradation by protacs: A budding cancer treatment strategy // *Pharmacol Ther*. – 2023. – Vol. 250. – P. 108525. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108525
 54. Tran N.L., Leconte G.A., Ferguson F.M. Targeted Protein Degradation: Design Considerations for PROTAC Development // *Curr Protoc*. – 2022. – Vol. 2, No. 12. – P. e611. DOI: 10.1002/cpz1.611
 55. Lee J., Lee Y., Jung Y.M., Park J.H., Yoo H.S., Park J. Discovery of E3 Ligase Ligands for Target Protein Degradation // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, No. 19. – P. 6515. DOI: 10.3390/molecules27196515
 56. An S., Fu L. Small-molecule PROTACs: An emerging and promising approach for the development of targeted therapy drugs // *EbioMedicine*. – 2018. – Vol. 36. – P. 553–562. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.09.005

57. Omar E.A., Rajesh R., Das P.K., Pal R., Purawarga Matada G.S., Maji L. Next-generation cancer therapeutics: PROTACs and the role of heterocyclic warheads in targeting resistance // *Eur J Med Chem.* – 2025. – Vol. 281. – P. 117034. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.117034
58. Gao H., Sun X., Rao Y. PROTAC Technology: Opportunities and Challenges // *ACS Med Chem Lett.* – 2020. – Vol. 11, No. 3. – P. 237–240. DOI: 10.1021/acsmchemlett.9b00597
59. Xiong Y., Zhong Y., Yim H., Yang X., Park K.S., Xie L., Poulidakos P.I., Han X., Xiong Y., Chen X., Liu J., Jin J. Bridged Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) Enables Degradation of Undruggable Targets // *J Am Chem Soc.* – 2022. – Vol. 144, No. 49. – P. 22622–22632. DOI: 10.1021/jacs.2c09255
60. Zeng S., Huang W., Zheng X., Liyan Cheng, Zhang Z., Wang J., Shen Z. Proteolysis targeting chimera (PROTAC) in drug discovery paradigm: Recent progress and future challenges // *Eur J Med Chem.* – 2021. – Vol. 210. – P. 112981. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112981
61. Dale B., Cheng M., Park K.S., Kaniskan H.Ü., Xiong Y., Jin J. Advancing targeted protein degradation for cancer therapy // *Nat Rev Cancer.* – 2021. – Vol. 21, No. 10. – P. 638–654. DOI: 10.1038/s41568-021-00365-x
62. Lu Y., Yang Y., Zhu G., Zeng H., Fan Y., Guo F., Xu D., Wang B., Chen D., Ge G. Emerging Pharmacotherapeutic Strategies to Overcome Undruggable Proteins in Cancer // *Int J Biol Sci.* – 2023. – Vol. 19, No. 11. – P. 3360–3382. DOI: 10.7150/ijbs.83026
63. Poso A. The Future of Medicinal Chemistry, PROTAC, and Undruggable Drug Targets // *J Med Chem.* – 2021. – Vol. 64, No. 15. – P. 10680–10681. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01126
64. Li C., Liu Z., Shi R. A comprehensive overview of cellular senescence from 1990 to 2021: A machine learning-based bibliometric analysis // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1072359. DOI: 10.3389/fmed.2023.1072359
65. Hu L., Li H., Zi M., Li W., Liu J., Yang Y., Zhou D., Kong Q.P., Zhang Y., He Y. Why Senescent Cells Are Resistant to Apoptosis: An Insight for Senolytic Development // *Front Cell Dev Biol.* – 2022. – Vol. 10. – P. 822816. DOI: 10.3389/fcell.2022.822816
66. Andrade B., Jara-Gutiérrez C., Paz-Araos M., Vázquez M.C., Díaz P., Murgas P. The Relationship between Reactive Oxygen Species and the cGAS/STING Signaling Pathway in the Inflammaging Process // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, No. 23. – P. 15182. DOI: 10.3390/ijms232315182

АВТОРЫ

Бережная Елизавета Сергеевна — доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2458-922X. E-mail: bereznoy7@yandex.ru

Савустьяненко Андрей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-9332-6179. E-mail: savustyanenko@yandex.ru