

doi 10.18699/vjgb-26-72

Патогенные модуляторы клеточного старения

Е.В. Симороз ¹, Е.В. Антонов ¹, Г.С. Муравьев¹, Е. Василевская ¹ , Е.И. Рогаев ²¹ Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия² Медицинская школа Чан Массачусетского университета, департамент психиатрии, Шрусбери, США vasilevskaya.e@talantiuspeh.ru

Аннотация. Клеточное старение (сенесценция) представляет собой необратимую утрату способности к пролиферации при сохранении жизнеспособности и метаболической активности клетки. Этот процесс сопровождается формированием провоспалительного секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP), который способен оказывать повреждающее воздействие на окружающие ткани и организм в целом. Накопление сенесцентных клеток в тканях способствует ускорению возрастных изменений организма и развитию сопутствующих патологий, а также оказывает влияние на различные физиологические процессы, включая эмбриональное развитие, заживление ран, рост опухолей и регуляцию иммунного ответа. Сложность процесса старения обусловлена многообразием его механизмов, потенциальной обратимостью и гетерогенностью. В области экспериментальной геронтологии особое внимание уделяется выявлению патогенных модуляторов, регулирующих образование и накопление сенесцентных клеток, и исследованию их влияния на функциональное состояние тканей. Особый интерес представляет выявление новых молекулярных механизмов, участвующих в регуляции процессов клеточного старения. Основные патогенно опосредованные молекулярные пути включают p53-опосредованное старение и путь p16INK4a/pRb, а также неканонические механизмы, такие как IFI1-MAVS, которые вызывают окислительный стресс, повреждение ДНК, активацию SASP и другие клеточные нарушения. В данной работе проводится анализ влияния вирусов и бактерий на процессы клеточного старения с основным акцентом на индукцию сенесценции *in vitro*. Представлен всесторонний обзор регуляторных механизмов, посредством которых бактерии и вирусы инициируют старение клеток. Описаны генетические варианты, которые обуславливают предрасположенность к инфекциям, что, в свою очередь, влияет на патоген-индуцируемые процессы старения. Кроме того, систематизированы и проанализированы маркеры, применяемые для идентификации сенесцентных клеток. Исследование молекулярных механизмов клеточного старения открывает возможности для создания целенаправленных и эффективных терапий. Эти стратегии могут избирательно активировать старение в раковых клетках, подавлять его для замедления возрастных заболеваний или комплексно регулировать процессы старения для оптимальных результатов.

Ключевые слова: старение; вирусы; бактерии; патогенные модуляторы

Для цитирования: Симороз Е.В., Антонов Е.В., Муравьев Г.С., Василевская Е., Рогаев Е.И. Патогенные модуляторы клеточного старения. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(5):713-724. doi 10.18699/vjgb-26-72

Финансирование. Работа А.Е.В., М.Г.С. и В.Е. была финансирована федеральной территорией «Сириус». Соглашение 18-03, проект MB-BFT-2403.

Благодарности. Мы благодарим платформы BioRender.com и Illustrae, с помощью которых были сделаны схематические рисунки.

Pathogenic modulators of cellular senescence

E.V. Simoroz ¹, Y.V. Antonov ¹, G.S. Muravyov¹, J. Vasilevska ¹ , E.I. Rogayev ²¹ Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Krasnodar region, Russia² UMass Chan Medical School, Department of Psychiatry, Shrewsbury, United States vasilevskaya.e@talantiuspeh.ru

Abstract. Cellular senescence is characterized by irreversible cell-cycle arrest, with cells remaining viable and metabolically active. This state features a proinflammatory senescence-associated secretory phenotype (SASP) that can harm neighboring tissues. Accumulation of senescent cells accelerates age-related physiological decline and associated pathologies. Furthermore, cellular senescence is implicated in various physiological processes, including embryonic development, wound healing, tumor progression, and immune response regulation. The complexity of the aging process arises from its diverse underlying mechanisms, potential reversibility, and intrinsic heterogeneity. Experimental gerontology focuses on identifying pathogenic modulators that regulate the formation and accumulation of senescent cells, as well as investigating their impact on tissue function. Within the field of experimental gerontology, considerable attention is devoted to identifying pathogenic modulators that regulate the formation and accumulation of senescent cells, as well as to investigating their impact on tissue function. Of particular interest is the characterization of novel molecular mechanisms that govern cellular aging. Key pathogenic molecular pathways include the p53-dependent

senescence pathway, the p16INK4a/pRb pathway, and non-canonical pathways like IFI1-MAVS, which contribute to oxidative stress, DNA damage, activation of SASP, and other cellular dysfunction. This study critically examines how viral and bacterial agents induce cellular senescence, particularly *in vitro*, reviewing the regulatory mechanisms involved. It discusses genetic variants affecting infection susceptibility and categorizes senescence markers. Investigating the molecular mechanisms underlying cellular aging presents promising avenues for the development of targeted and effective therapeutic interventions. Such strategies may include the selective induction of senescence in cancer cells, suppression of senescence to mitigate age-related diseases, or the comprehensive modulation of aging processes to optimize clinical outcomes.

Key words: senescence; viruses; bacteria; pathogenic modulators

For citation: Simoroz E.V., Antonov Y.V., Muravyov G.S., Vasilevska J., Rogaev E.I. Pathogenic modulators of cellular senescence. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2026;30(5):713-724. doi 10.18699/vjgb-26-72

Введение

Инфекционные агенты являются факторами, которые способствуют процессу старения организма, реализуя свое воздействие посредством двух взаимосвязанных механизмов. Во-первых, они вызывают прямое повреждение клеток и тканей в результате инфицирования, приводя к различным патологиям, связанным со старением, таким как сердечно-сосудистые заболевания (в частности, инсульт) (Donato et al., 2018; Smolgovsky et al., 2021), нейродегенеративные расстройства (болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона) (Pringsheim et al., 2014; Trevisan et al., 2019; Blackhurst, Funk, 2023), нарушения иммунной системы (Sadighi Akha, 2018), онкологические заболевания (DeSantis et al., 2019; Kannampuzha et al., 2023). Во-вторых, они опосредованно способствуют индукции старения и накоплению сенесцентных клеток, что, в свою очередь, признано одним из ключевых механизмов развития хронических заболеваний и общего снижения жизнеспособности организма. Эти изменения приводят к постепенному снижению физических и когнитивных функций, а также к повышению риска возникновения заболеваний и смертности (Aman et al., 2021).

Старение млекопитающих, включая человека, сопряжено с прогрессирующей дисфункцией иммунной системы, обозначаемой термином «иммуностарение» (Arakelyan et al., 2025). Данный процесс характеризуется количественным снижением и ухудшением функциональной активности ключевых популяций иммунных клеток и нарушением иммунного гомеостаза. Это ослабляет адаптивный иммунный ответ, повышая восприимчивость к инфекционным заболеваниям и увеличивая тяжесть их течения в пожилом возрасте. Иммуностарение рассматривается также как один из драйверов системного воспаления и ускорения процессов старения. В качестве клинического подтверждения возрастной уязвимости служат эпидемиологические данные, демонстрирующие повышенную частоту инфицирования SARS-CoV-2 и более высокий риск осложнений среди лиц пожилого возраста по сравнению с когортой 18–39 лет. В отличие от этого, иммунный ответ в детском возрасте отличается высокой активностью и адаптивным потенциалом, что отражает выраженную возрастную динамику в реагировании иммунной системы на патогены (McGovern et al., 2023; Schmitt et al., 2023).

Клеточное старение делится на репликативное и стресс-индуцированное. Репликативное связано с укорочением

теломера и активизацией путей, таких как p53 и p21. Стресс-индуцированное обусловлено повышенной экспрессией гена *CDKN2A* и белка p16, что приводит к остановке клеточного цикла (Yan et al., 2024).

Для надежного определения сенесцентных клеток используют комбинацию маркеров (рис. 1): например, активность β-галактозидазы (SA-β-gal) и наличие секреторного фенотипа SASP (Fafián-Labora, O’Loughlen, 2020; Ogrodnik et al., 2024; Wyles et al., 2024).

Существуют данные, свидетельствующие о том, что сенесцентное состояние представляет собой феномен с высоким, но не абсолютным барьером обратимости. Наглядной иллюстрацией этого служит индукция факторов Яманаки (Oct4, Sox2, Klf4, c-Мyc), способных перепрограммировать клетку и устранять эпигенетические маркеры старения, возвращая даже сенесцентные клетки в плюрипотентное состояние с последующей возможностью их дифференцировки в различные типы клеток. В экспериментальных условиях реверсию сенесценции можно индуцировать посредством генетических или эпигенетических манипуляций, однако такой подход сопряжен с существенными рисками, прежде всего с потенциальным онкогенезом (Aguirre et al., 2023; Jiang et al., 2026). Другим примером являются внеклеточные везикулы, выделенные из эмбриональных стволовых клеток. Было показано, что эти везикулы могут выступать в роли медиаторов, модулирующих активность соседних клеток: они усиливали пролиферативный потенциал, снижали экспрессию SA-β-gal и других маркеров старения, таких как митохондриальный мембранный потенциал и уровень активных форм кислорода. Кроме того, отмечалось снижение экспрессии классических маркеров клеточного старения – p21WAF1/CIP1 (p21) и p16INK4a (p16). Установлено, что данный процесс опосредован ингибированием сигнального пути p38 MAPK (Liu Yu. et al., 2023).

Исследование, проведенное М. Reimann с коллегами (2024), демонстрирует, что степень обратимости сенесцентных состояний является более сложной и контекст-зависимой. После воздействия патогена или стрессового фактора развитие сенесцентного фенотипа может происходить быстро – в течение нескольких дней или недель. На начальных этапах клетки могут сохранять обратимое состояние и способность к восстановлению функций. Однако по мере накопления повреждений и активации соответствующих сигнальных путей, например опосредо-

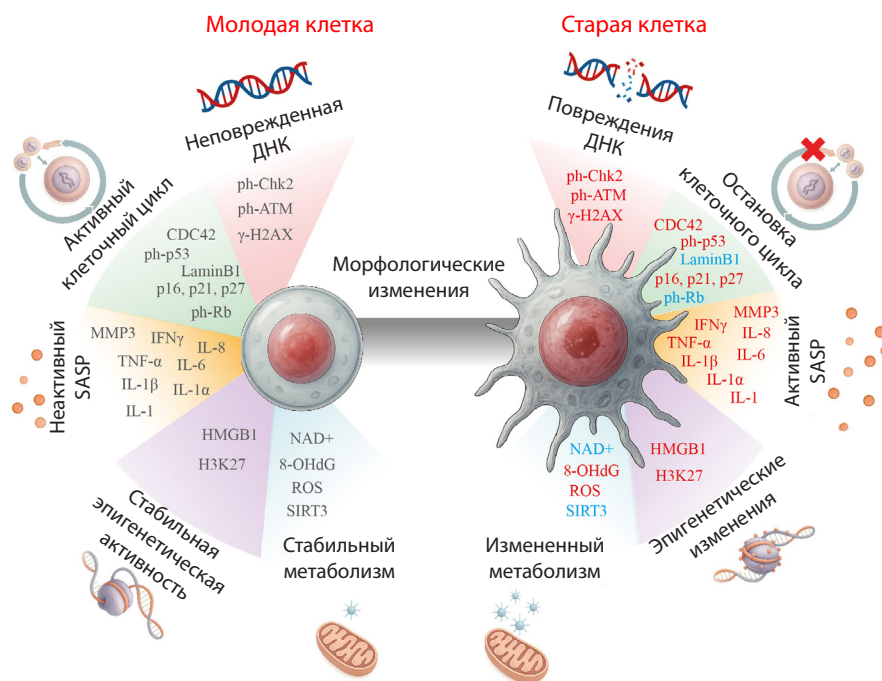


Рис. 1. Схематическое изображение, демонстрирующее сравнение молодой и старой клетки с указанием основных изменений и классических маркеров.

Маркеры, экспрессия которых повышена в старых клетках, выделены красным цветом по сравнению с контролем (серый цвет), тогда как маркеры с пониженной экспрессией в старых клетках обозначены синим цветом.

ванных p53 и p16INK4a , сенесценция стабилизируется и приобретает необратимый характер (Reimann et al., 2024).

Помимо возрастной предрасположенности к инфекциям, важно отметить, что индивидуальные особенности старения могут значительно варьировать в зависимости от генетики. Генетические мутации могут определять индивидуальные траектории старения в ответ на инфекционные воздействия. К числу таких генов, как правило, относятся те, которые обеспечивают поддержание иммунного гомеостаза (например, *PTPN2* и *FOXO3*) (Hale et al., 2020; Jeanpierre et al., 2024), а также гены, ответственные за адаптивный иммунитет, включая гены HLA, семейство толл-подобных рецепторов (TLR), интерферон-регулирующие транскрипционные факторы IRF (Zhang et al., 2015; De Jong et al., 2018; Augusto et al., 2023). Кроме того, значимую роль играют гены рецепторов, используемых патогенами для проникновения в клетки.

Исследование процессов старения в контексте инфекционных заболеваний представляет собой динамично развивающуюся область науки, в которой ежемесячно публикуется значительное количество новых работ (Alam et al., 2021; Ryu et al., 2021; Masters et al., 2022; Aguado et al., 2023; Gu et al., 2025). Это свидетельствует о возрастающем интересе к данной тематике и открывает перспективы для выявления новых мишеней в борьбе с инфекциями и сопутствующими патологиями. В настоящем обзоре рассматривается старение как прямое следствие воздействия патогенов, с особым акцентом на исследования *in vitro*, в которых описываются активированные сигнальные пути и выявленные маркеры данного процесса.

Бактерии как позитивные модуляторы старения

В научных исследованиях наблюдается возрастающий интерес к изучению роли микробиома и бактериальных токсинов в регуляции процессов старения организма-хозяина. Бактерии могут как способствовать, так и замедлять процессы старения клеток, что зависит от их вида и метаболической активности. Полезные пробиотические микроорганизмы синтезируют метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, которые обладают противовоспалительным и антиоксидантным эффектом. Эти метаболиты замедляют процессы старения, укрепляя иммунитет и снижая уровень хронического воспаления.

В статье (Han et al., 2023) продемонстрировано, что различные профили микробиоты формируют разные уровни иммунной оптимизации, что особенно важно в контексте борьбы с патогенами и воспалениями. Вмешательства, направленные на изменение микробиоты, например использование пробиотиков, могут стать эффективными стратегиями для профилактики или замедления патоген-индуцированного старения. Оптимальный баланс микробиома способствует повышению иммунной реакции, снижению воспалительных процессов и уменьшению риска развития возрастных заболеваний (Han et al., 2023).

Однако некоторые патогены, инфицируя клетки, могут манипулировать молекулярными путями, что нередко приводит к преждевременному старению. Это проявляется через повреждение ДНК в клетках хозяина или секрецию генотоксичных белков, что усугубляет процессы клеточного старения и негативно сказывается на общем состоянии ор-

ганизма (Chumduri et al., 2016). Так, бактерия *Helicobacter pylori*, являющаяся причиной хронического атрофического гастрита, выступает в качестве фактора, индуцирующего клеточное старение и способствующего развитию рака, что представляет собой очевидный феномен в слизистой оболочке желудка. Данная бактерия вызывает нарушение регуляции сигнального пути Erk, что приводит к накоплению ингибитора циклинзависимой киназы p21Cip1/Waf1. В результате происходит остановка клеточной пролиферации, характерная для процесса старения (Saito et al., 2010). В другом исследовании было показано, что бактерия *H. pylori* индуцирует старение эпителиальных клеток желудка как *in vitro*, так и *in vivo* посредством активации сигнального пути хемокинового рецептора CXCR2 (Cai et al., 2021).

Другим примером являются бактерии *Porphyromonas gingivalis* и *P. asaccharolytica*, обнаруженные в значительном количестве у пациентов с колоректальным раком. Кокультивация человеческих фибробластов в среде, содержащей культуральные супернатанты указанных бактерий, приводила к необратимой остановке клеточного цикла, сопровождавшейся повышенной экспрессией p16INK4a и p21Cip1/Waf1, а также факторов SASP (IL-1 и IL-6). Аналогичные результаты были получены в органоидах кишечного эпителия. Данный эффект обусловлен высокой секрецией бутирата – короткоцепочечной жирной кислоты – этими бактериями. Авторы выдвигают гипотезу, что воздействие бактерий в контексте индукции процессов старения способствует развитию и прогрессированию колоректального рака (Okumura et al., 2021).

Нарушения кроветворной системы тоже являются ярким признаком старения, которое сопровождается снижением способности к самообновлению, увеличением числа миелоидных клеток, накоплением повреждений ДНК и эпигенетическими и транскрипционными изменениями. Существует предположение, что и в этих процессах микробиота играет значимую роль. В исследовании (Kovtonyuk et al., 2022) было показано, что у пожилых мышей костный мозг выделяет больше IL-1 α и IL-1 β , а в крови выявляются паттерны, связанные с микробами, такие как лиганды TLR4 и TLR8. Авторы предполагают, что микробиом стимулирует клетки костного мозга к повышенной продукции цитокинов. Поддерживая гипотезу, они обнаружили, что клетки костного мозга пожилых мышей при стимуляции липополисахаридом демонстрируют более выраженный и продолжительный ответ по продукции IL-1 α / β как *in vitro*, так и *in vivo*. А лечение антибиотиками снижало уровень IL-1 в костном мозге, что подтверждает роль микробиома в формировании возрастных изменений кроветворения через путь IL-1R1 (Kovtonyuk et al., 2022).

Старение сердечно-сосудистой системы, обусловленное старением эндотелиальных клеток, также является одним из последствий бактериальной активности. Было показано, что бактерия *Clostridium* sp. ASF356, которая характеризуется высокой продукцией бактериального метаболита фенилуксусной кислоты и его побочного продукта – фенилацетилглутамина, значительно преобладает у пожилых мышей и людей. У молодых мышей инфек-

ция этой бактерией повышает уровень фенилуксусной кислоты в крови и вызывает старение эндотелиальных клеток, увеличивая митохондриальный H₂O₂. В аортальных клетках инфицированных мышей отмечается рост экспрессии маркера старения p16INK4a, повреждение ДНК (γ -H2A.X), повышение факторов SASP, а также активность β -галактозидазы (Saeedi Saravi et al., 2025).

Еще одним значимым фактором, способным индуцировать процессы старения, является *Mycobacterium tuberculosis* – возбудитель туберкулеза. У инфицированных пациентов отмечается ускоренное эпигенетическое старение примерно на 12.7 года по сравнению с их хронологическим возрастом, при этом повышаются уровни CXCL9, CXCL10 и TNF α – компонентов SASP (Bobak et al., 2022). Согласно исследованиям на мышиных альвеолярно подобных макрофагах, *M. tuberculosis* вызывает ускоренное старение *in vitro*, снижая пролиферацию и вызывая морфологические изменения, активацию путей повреждения ДНК и повышение маркеров старения (p21, SA- β -галактозидаза). Стареющие макрофаги выделяли провоспалительные цитокины (SASP) и способствовали старению соседних клеток (Scarpa et al., 2024). Известно, что *M. tuberculosis* инфицирует приблизительно треть мирового населения и ежегодно является причиной около двух миллионов смертей. Тем не менее лишь у 10 % инфицированных развивается клинически выраженный туберкулез (Lin, Flynn, 2010). Данный феномен, вероятно, обусловлен генетической предрасположенностью. В настоящее время установлена значимая ассоциация заболевания с однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) в экзоне rs4331426, локализованном на хромосомном участке 18q11.2 (Thye et al., 2010). Однако функциональное подтверждение этой связи отсутствует.

Аналогично возбудителю туберкулеза, малярийный паразит *Plasmodium falciparum* способен индуцировать ускоренное клеточное старение. При этом генетические факторы хозяина играют ключевую роль в предрасположенности к развитию тяжелой формы малярии и ее осложнений. Анализ посмертных образцов мозга и периферической крови пациентов с малярией выявил повышение уровня маркера p21 при отсутствии изменений в экспрессии p16 (Hellani et al., 2024). Кроме того, этот патоген способствует ускоренному старению эритроцитов, что обусловлено, прежде всего, изменениями биохимического состава мембраны, проявляющимися в снижении содержания фосфолипидов и холестерина. Указанные изменения играют существенную роль в патогенезе малярии. Авторы выдвигают гипотезу о том, что данные изменения могут быть обусловлены перекисным окислительным повреждением, индуцированным паразитами (Omodeo-Salè et al., 2003). В рамках полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) между пациентами и здоровыми индивидами наиболее значимый сигнал ассоциации был обнаружен вблизи гена бета-гемоглобина, содержащего классический полиморфизм серповидноклеточного гемоглобина S (*HbS*). Следует отметить, что у гомозигот по аллелю rs334 развивается жизнеугрожающая серповидноклеточная анемия, тогда как у гетерозигот по этому варианту риск тяжелой

малярии снижается примерно в десять раз. Кроме того, были выявлены дополнительные генетические варианты, требующие дальнейшего изучения и подтверждения, включая мутации в генах *SCO1* и *DDC* (Jallow et al., 2009).

Одна из актуальных проблем современной иммунологии – изучение процессов иммуностарения, индуцируемого различными бактериальными агентами. В исследовании (Mathiasen et al., 2021) показано, что генотоксины патогенных грамотрицательных бактерий (например, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Campylobacter jejuni* и др.) вызывают преждевременное старение CD4⁺ Т-лимфоцитов. Кокультивация с ними привела к появлению у Т-клеток стареющего фенотипа (SASP), с повышением цитокинов IL-13, IL-17, IFN- γ и маркеров повреждения ДНК (ATM, γ H2A.X). Молекулярный анализ путей, связанных с индукцией сенесценции, выявил повышение экспрессии фосфорилированного белка p53, сопровождающееся интенсивной ядерной локализацией p21CIP1/WAF1 (Mathiasen et al., 2021). Ранее было показано, что микробиота инициирует процесс старения нейтрофилов посредством активации сигнальных путей, опосредованных Toll-подобными рецепторами TLR2 и TLR4, а также адаптерным белком миелоидного дифференцировочного фактора 88 (Myd88). При этом стареющие нейтрофилы не экспрессируют классические маркеры клеточного старения, но имеют повышенный уровень CXCR4, что способствует снижению их количества в костном мозге. Вследствие этого происходит ингибирование продукции нейтрофилов через сигнальные каскады, связанные с IL-17 и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF). Кроме того, стареющие нейтрофилы характеризуются сниженной экспрессией L-селектина. Функциональный анализ показал, что эти клетки обладают нарушенной миграционной способностью и ослабленными провоспалительными функциями (Zhang et al., 2015).

В контексте старения В-лимфоцитов было продемонстрировано, что данный процесс тоже индуцируется бактериальной микрофлорой, что приводит к снижению продукции иммуноглобулина А (IgA) в кишечнике и, как следствие, оказывает модулирующее воздействие на состав и функциональное состояние микробиоты (Kawamoto et al., 2023).

Бактерии как негативные модуляторы старения

В ряде исследований было выявлено положительное влияние определенных бактериальных штаммов на процессы, связанные с замедлением старения. В 2025 г. L. Liu с коллегами изучали влияние бактерий из корней растений на продолжительность жизни нематоды *Caenorhabditis elegans*. Самым заметным оказался штамм *Mycobacterium* sp. Root265, который синтезирует полисахариды и арабиногалактанпептидогликан, повышающие гомеостаз белков и увеличивающие продолжительность жизни через DAF-16-зависимые и независимые пути (Liu L. et al., 2025). На той же модели нематод было продемонстрировано, что применение живых молочнокислых бактерий,

в частности *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690, увеличивает их жизнеспособность на 30 %, а также способствует увеличению средней продолжительности жизни червей на 20 %. Эффект достигается за счет активации DAF-16, связанного с инсулиноподобной сигнализацией (Grompone et al., 2012).

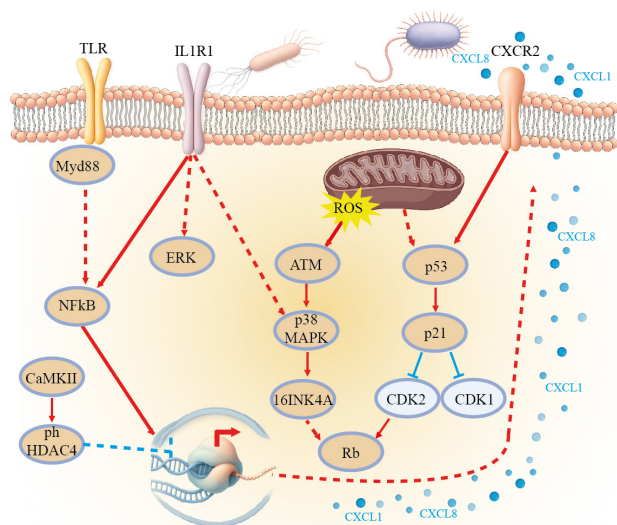
Эксперименты на мышах показали, что бактерия *Parabacteroides merdae* может замедлить процессы старения. Она производит разветвленные аминокислоты, превращающиеся в изовалерат, 2-метилбутират и изобутират. В модели мышей с искусственным старением (под эгидой D-галактозы) лечение этими метаболитами снижало окислительный стресс и воспаление, улучшало мышечную функцию, повышало уровень ацетилхолина в мозге и нормализовало глюкозу в крови (Azman, Zakaria, 2019). Анализ микробиоты показал увеличение полезных бактерий, таких как *Bifidobacterium pseudolongum* (Wang H. et al., 2025).

В исследовании, проведенном на здоровых пожилых людях, установлено, что прием пробиотика BB68S – специфического штамма *Bifidobacterium longum* – значительно улучшал когнитивные функции испытуемых. В частности, наблюдалось улучшение немедленной памяти, зрительно-пространственной и конструктивной памяти, внимания, а также отсроченной памяти. Кроме того, прием BB68S оказывал благоприятное воздействие на микробиоту кишечника, способствуя увеличению относительной численности полезных бактерий, таких как *Lachnospira*, *Bifidobacterium*, *Dorea* и *Cellulosilyticum*, и одновременно снижая количество бактерий, ассоциированных с нарушениями когнитивных функций, включая *Collinsella*, *Parabacteroides*, *Tyzzerella*, *Bilophila* и др. (Shi et al., 2022).

Накопленные научные данные убедительно свидетельствуют о том, что хронические и рецидивирующие бактериальные инфекции представляют собой значимый фактор, способствующий ускорению системного старения организма и развитию возраст-ассоциированных патологий. Основным механизмом данного воздействия является персистентная активация классических провоспалительных и клеточно-стрессовых молекулярных путей, ключевые из которых обобщены на рис. 2, а.

Несмотря на достигнутое понимание общих механизмов, фундаментальный вопрос о генетической предрасположенности к частым или тяжелым бактериальным инфекциям, способным вызывать преждевременное старение, остается в значительной степени недостаточно изученным. Так, например, для *Mycobacterium tuberculosis* выявлены моногенные варианты восприимчивости, тогда как для подавляющего большинства других бактерий данные остаются крайне фрагментарными. Прорывные достижения в области исследований микробиома, в частности изучение взаимодействия между бактериями (как комменсальными, так и патогенными) и клетками хозяина, которые могут способствовать выявлению новых молекулярных сигнальных путей, вовлеченных в регуляцию продолжительности жизни, представляются необходимыми для дальнейшего прогресса в данной области.

а Бактериально-опосредованные пути старения



б Вирус-опосредованные пути старения

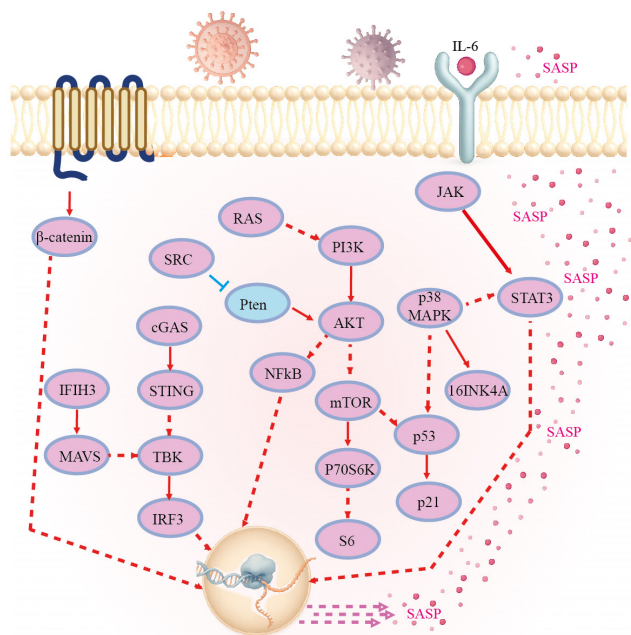


Рис. 2. Молекулярные сигнальные пути, задействованные в процессах старения, активированные бактериями (а) и вирусами (б). Молекулярные связи, рассмотренные в настоящем обзоре, обозначены сплошными стрелками, известные молекулярные связи – штриховыми стрелками.

Вирусы как модуляторы старения

В отличие от бактериальных инфекций, вирусные инфекции оказывают исключительно стимулирующее воздействие на процессы клеточного старения. Кроме того, имеется больше данных, свидетельствующих о генетической предрасположенности к усиленному течению вирусной инфекции и ее последствиям. Вирусы представляют собой сложные регуляторы процессов клеточного старения. Некоторые вирусы инициируют старение в качестве защитного механизма, направленного на ограничение их репликации, тогда как другие используют состояние клеточного старения для обеспечения собственного размножения. Такое взаимодействие способствует развитию патологических состояний при вирусных инфекциях, особенно у лиц пожилого возраста, посредством механизмов, включающих цитокиновый шторм и дисфункцию иммунного ответа (Seoane et al., 2020).

Несмотря на то что данные, подтверждающие наличие омолаживающего эффекта, связанного с вирусными инфекциями, отсутствуют, роль вирусов в индукции старения до сих пор неоднозначна. Некоторые исследовательские группы обнаруживают, что определенные вирусы, например герпесвирусы или другие патогены, вызывают усиление признаков клеточного старения и ускоряют старение тканей. В то же время другие работы не подтверждают таких эффектов или выявляют их лишь у определенных популяций или при длительном заражении. Причины расхождения результатов могут заключаться в различиях в моделях исследования (клеточные культуры, животные или клинические данные), условиях эксперимента, типах вирусов, а также индивидуальной генетической предрасположенности участников. В дополнение влияние вирусов

может зависеть от стадии инфекции, иммунного статуса пациента и наличия сопутствующих заболеваний, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований для определения точного вклада вирусов в процессы старения и поиска возможных терапевтических мишеней.

В последнее время особое внимание уделяют вирусу SARS-CoV-2. Исследования показывают, что он вызывает клеточное старение в инфицированных клетках как реакцию на стресс. У пациентов с COVID-19 обнаружены маркеры старения в дыхательных путях и повышенный уровень факторов SASP в крови. Сенолитические препараты, такие как навитоклакс и комбинация дазатиниба с кверцетином, показывают потенциал в удалении вирус-индуцированных сенесцентных клеток и снижении повреждений легких у животных (Lee et al., 2021). Также известно, что шиповидный белок вируса ускоряет старение клеток через повышение экспрессии Cdc42, активирующего путь Wnt/β-катенин. Лечение ингибиторами Cdc42 уменьшает повреждения и воспаление легких (Nong et al., 2024).

Интересно, что важную роль в этом процессе играет генетика. Для выявления генетической предрасположенности, способствующей повышенному риску заражения вирусом SARS-CoV-2, были определены соответствующие генетические маркеры. В качестве ключевых факторов восприимчивости выделены варианты rs11246068-CC и rs12252-CC, rs1990760, rs2111485 в гене *IFITM3*, rs5742933-GG в гене *ORMDL1*, rs35337543-CG в гене *IFIH1*, а также гаплотип GGGCT, включающий полиморфизмы rs2070788, rs2298659, rs17854725, rs12329760 и rs3787950 в гене *TMPRSS2*. Указанные гены непосредственно участвуют в иммунном противовирусном ответе и процессах вирусной репликации. Данные генетические ва-

рианты выступают в качестве основных индикаторов восприимчивости к инфекции и могут способствовать ускорению процессов старения, вызванных вирусом (Beckmann, Becker, 2021; Xu et al., 2022; Majeed et al., 2024; Azcarate et al., 2025).

Аналогично инфекция вирусом гриппа А (IAV) приводит к развитию как острого, так и хронического повреждения легочной ткани. В эксперименте на мышах, инфицированных сублетальной дозой вируса H1N1p2009, было выявлено клеточное старение, что подтверждалось повышенной экспрессией в легочной ткани маркеров p16, p21, β -галактозидазы и маркера повреждения ДНК γ -H2A.X. Процесс клеточного старения начинался уже на четвертый день после инфицирования в эпителии бронхов и впоследствии распространялся на паренхиму легких. Таким образом, вирус-индуцированное клеточное старение провоцирует развитие легочных осложнений, связанных с гриппом (Lipskaia et al., 2025). Кроме того, установлено влияние генетических факторов на восприимчивость и тяжелое протекание инфекции вируса гриппа А. В ходе анализа пациентов с подтвержденной тяжелой пневмонией, вызванной инфекцией, выявлены полиморфизмы генов, локализованных на хромосомах 1 и 17, которые могут влиять на предрасположенность к развитию тяжелой пневмонии при данной инфекции. В частности, идентифицированы полиморфизмы генов *FCGR2A* (rs1801274), *RPAIN* (rs8070740) и *CIQBP* (rs3786054) (Zúñiga et al., 2012). В других исследованиях тоже обнаружены полиморфизмы в генах *IFITM3* (rs12252), *TLR2*, *TLR3*, *TLR4* (rs5743708, rs5743313, rs5743315, rs4986790 и rs4986791) (Hidaka et al., 2006; Esposito et al., 2012; Chen C. et al., 2016). Установлена ассоциация между полиморфизмами генов *CD55* (rs2564978) и *CIQBP* (rs3786054) с повышенным риском летального исхода при данной вирусной инфекции (Chatzopoulou et al., 2019).

Респираторно-синцициальный вирус человека (HRSV) является причиной большинства инфекций нижних дыхательных путей. Известно, что инфекция HRSV вызывает блокировку клеточного цикла на фазах G1 или G2/M в зависимости от типа клеток, что реализуется посредством накопления белков p53 и p21 (Bian et al., 2012). Дополнительно было продемонстрировано, что инфекция клеток индуцирует экспрессию маркеров повреждения ДНК и остановку пролиферации, таких как фосфорилированный ATM (ph-ATM) и γ H2A.X (Martínez et al., 2016). В ходе исследования генетических факторов, определяющих восприимчивость, был выделен однонуклеотидный полиморфизм rs199665292 в гене обонятельного рецептора *OR13C5* в качестве наиболее перспективного варианта-кандидата. Кроме того, обнаружены генетические варианты в генах главного комплекса гистосовместимости HLA (*HLA-DQA1*, *HLA-DPBI*) и в гене муцина 4 (*MUC4*) (Salas et al., 2017). Мутации *TLR4*, Asp299Gly и Thr399Ile, как по отдельности, так и в сочетании, чаще встречаются у пациентов с тяжелой формой заболевания (Tulic et al., 2007).

Цитомегаловирус человека (HCMV) является возбудителем цитомегалии. Для репликации своего двуцепочечно-го ДНК-генома HCMV индуцирует значительные измене-

ния клеточного гомеостаза, аналогично клеточному старению. Данный вирус способствует снижению экспрессии Lamin B1 и KI67, а также увеличению секреции провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в различных клетках, что служит общепризнанным маркером клеточной сенесценции (Raviola et al., 2024). В подтверждение этого исследование, проведенное Т. Hasegawa с коллегами (2023), продемонстрировало наличие ДНК и РНК HCMV в нормальной коже человека. При этом уровни вирусного генетического материала были значительно повышены в образцах кожи пожилых людей по сравнению с молодыми, что свидетельствует о повышенной репликации вируса именно в сенесцентных клетках (Hasegawa et al., 2023). В дополнение к возрастной предрасположенности было обнаружено множество генетических вариантов, которые потенциально могут способствовать прогрессированию инфекции, однако данные ассоциации не получили подтверждения и их клиническая значимость остается неопределенной. Наиболее перспективным считается полиморфизм гена *CDC42EP3* (rs11686168), хотя его функциональная роль пока не объяснена (Casto et al., 2021). Предположительно, *CDC42EP3* не является прямым вирусным фактором, однако данный белок может косвенно взаимодействовать с вирусами, воздействуя на используемые вирусами клеточные процессы.

Вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), относящийся к семейству ретровирусов, способствует преждевременному старению у пациентов с хронической инфекцией. У лиц с ВИЧ-инфекцией наблюдаются снижение минеральной плотности костной ткани, а также повышенная распространенность остеопении и остеопороза. Это явление обусловлено тем, что вирусные белки Tat и Nef вызывают преждевременное старение мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, снижая их пролиферацию из-за окислительного стресса и митохондриальной дисфункции. В результате уменьшается их способность дифференцироваться в остеобласты. Белок Tat дополнительно активирует NF- κ B и стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов, способствуя воспалительному ответу (Beaupere et al., 2015). Кроме того, ВИЧ-1 может индуцировать старение микроглии, проявляющееся повышением активности β -галактозидазы, уровней p21 и цитокинов IL-6 и IL-8, а также снижением экспрессии SIRT3 – митохондриального фермента, важного для клеточного гомеостаза и метаболизма. Эти изменения сопровождаются усилением митохондриального окислительного стресса и формированием секреторного фенотипа, связанного со старением (Chen N.C. et al., 2018; Thangaraj et al., 2021).

Помимо вирусных инфекций, которые вызывают старение (Lee et al., 2021), в геномах организмов-хозяев присутствуют ретроэлементы – наиболее подвижные типы ДНК, интегрированные в различные участки генома. Большинство из них тоже существует в виде значимых внехромосомных форм ДНК. Предполагают, что реактивация эндогенных ретровирусов (ERV), являющихся разновидностью ретроэлементов, связана с процессом старения и обусловлена эпигенетическим переключением.

Был выявлен класс эндогенных ретровирусных элементов, которые подвергаются эпигенетическому подавлению в пролиферирующих клетках, однако активируются в ходе репликативного старения, а также при различных формах старения, индуцированного онкогенами RAS и Akt, либо после нокаута гена *HDAC4* (Di Giorgio et al., 2024). Кроме того, ERV активируются фактором транскрипции ATF3, что приводит к образованию двуцепочечных РНК. Эти молекулы, в свою очередь, инициируют активацию сигнального пути RIG-I/MDA5-MAVS и стимулируют продукцию интерферона типа I (IFN-I) в стареющих фибробластах. Данный молекулярный механизм, ассоциированный со старением, был подтвержден не только в тканях здоровых пожилых людей, но и у пациентов с синдромом прогерии Хатчинсона–Гилфорда (Mao et al., 2024).

ВИЧ-1 – один из наиболее тщательно изученных вирусов. Недавние исследования продемонстрировали, что восприимчивость к приобретению ВИЧ-1 является полигенным и наследуемым признаком. Оценки наследуемости на основе однонуклеотидных полиморфизмов объясняют от 28 до 42 % вариации данного признака на популяционном уровне. Генетический анализ выявил *EFCAB14* в качестве нового гена, ассоциированного с восприимчивостью к инфицированию ВИЧ-1. Помимо этого, установлено, что более высокий генетический риск приобретения ВИЧ-1 коррелирует с пониженным уровнем хемокинового лиганда *CCL17* (Powell et al., 2020). Известно, что для инфицирования он использует корецептор CCR5, а в некоторых случаях – корецепторы CCR2 и CXCR4. Следовательно, генетические мутации в данных рецепторах представляют собой важный фактор, влияющий на восприимчивость к инфекции. Частота гетерозиготных мутаций в гене *CCR5* значительно повышена среди лиц, способных много лет переносить инфекцию. Более того, мутации CCR5delta32 и CCR2-64I могут выступать в роли фактора, ограничивающего инфекцию ВИЧ-1, а также обуславливать доминантный фенотип замедленного прогрессирования заболевания у инфицированных пациентов (Dean et al., 1996; Smith et al., 1997; Martin, 1998).

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают, что вирусы выступают в качестве мощных индукторов клеточной сенесценции. Они инициируют данный процесс посредством различных молекулярных путей, что схематически представлено на рис. 2, б. Известно, что индивидуальная восприимчивость к вирусным инфекциям и тяжесть их течения имеют генетическую основу. Вместе с тем большинство выявленных генов предрасположенности кодируют белки, непосредственно участвующие в распознавании вируса и формировании врожденного или адаптивного иммунного ответа (например, гены интерфероновой пути, рецепторы паттернов) (табл. S1 Приложения)¹. На сегодняшний день практически отсутствуют функциональные исследования, которые бы напрямую связывали данные генетические варианты с модуляцией вирус-индуцированного клеточного старения. Тем не менее остается открытым ключевой вопрос:

определяет ли наследственная предрасположенность интенсивность сенесцентного ответа на инфекцию и посредством каких молекулярных механизмов? В связи с этим целенаправленный контроль и регуляция вирус-индуцированного клеточного старения представляют собой перспективное направление для разработки новых терапевтических стратегий.

Выводы

В настоящем литературном обзоре обобщены данные о различных патогенных модуляторах, оказывающих как положительное, так и отрицательное влияние на процессы старения. Проведен всесторонний анализ воздействия патогенных агентов, способных модулировать классические молекулярные пути старения, а также инициировать новые каскадные реакции, приводящие к возрастным изменениям. Представлены гены-кандидаты, влияющие на генетическую предрасположенность к инфекциям и, как следствие, на ускорение или замедление процессов старения (см. табл. S1). Рассмотренные эксперименты на модельных организмах и клеточных культурах продемонстрировали, что воздействие даже одного из перечисленных факторов может вызывать необратимые структурные и функциональные изменения. Исследование молекулярных механизмов старения, индуцированного патогенами, представляет собой важное междисциплинарное направление, объединяющее инфектологию, геронтологию, генетику и изучение возрастных заболеваний. Анализ данных механизмов не только необходим для углубленного понимания процессов старения, но и открывает новые перспективы в разработке методов профилактики и лечения возрастных патологий и в увеличении продолжительности здоровой жизни. Такой подход позволяет рассматривать старение как результат комплексного воздействия внешних факторов, таких как инфекции, и внутренних биологических процессов. Это создает основу для формирования превентивной медицины нового поколения, ориентированной не на лечение отдельных заболеваний, а на системное замедление старения посредством воздействия на его конкретные причины, включая патогенные факторы. Данная стратегия обладает потенциалом для увеличения продолжительности активного и здорового периода жизни, снижения нагрузки возрастных заболеваний и повышения качества жизни пожилых людей.

Эпидемиологическая значимость рассмотренных бактерий крайне высока: например, *H. pylori* инфицирует около половины населения мира, с наибольшей распространенностью в странах с низким уровнем дохода (Li et al., 2023). Представители пародонтопатогенов, таких как *Porphyromonas gingivalis*, широко распространены среди взрослого населения, связывая таким образом хронические инфекции с повышенным риском возраст-ассоциированных заболеваний (Mei et al., 2020). Ключевой вывод заключается в дуалистической роли бактерий. С одной стороны, определенные патогены способны выступать индукторами старения через активацию у клеток SASP, остановку клеточного цикла и иммуностарение. С другой стороны, комменсальные бактерии, такие как

¹ Табл. S1 Приложения см. по адресу:
<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2026-30/appx38.pdf>

Parabacteroides merdae, демонстрируют геропротекторный потенциал, противодействуя окислительному стрессу и воспалению за счет выработки специфических метаболитов. Таким образом, старение можно рассматривать не только как внутренний биологический процесс, но и как явление, находящееся под влиянием микрофлоры человека. Процессы старения обусловлены взаимодействием клеточно-автономных и клеточно-неавтономных механизмов. В частности, индукция старения, вызванная бактериальной инфекцией, преимущественно регулируется классическими молекулярными путями – Erk, p53-p21 и ATM-p38. Помимо этого, были выявлены дополнительные сигнальные каскады, опосредованные через механизмы CXCR2, IL-1R1, CaMKII-HDAC4 и TLR-MyD88. Следует отметить, что активация сигнального пути CXCR2 продемонстрирована в контексте онкологического старения, тогда как путь TLR-MyD88 ассоциируется с иммунным старением. В то же время механизмы так называемого антистарения, индуцируемого пробиотиками, в большинстве случаев остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего исследования.

В отличие от бактерий, вирусные инфекции оказывают исключительно негативное воздействие на клеточное старение, омолаживающий эффект вирусных инфекций на данный момент не выявлен. Несмотря на общий отрицательный эффект, вирусы используют разнообразные молекулярные механизмы для регуляции процессов старения, включая пути PI3K-AKT-p70S6K, p38MAPK, SRC, Wnt/β-катенин, p53, IL-6-JAK-STAT3 и NF-κB. Ретровирусы, в свою очередь, задействуют сигнальные каскады IRF3, cGAS-STING, RAS, IFI1-MAVS и ATF3-RIG-I/MDA5-MAVS. Понимание механизмов вирус-индуцированного старения имеет большое значение, поскольку способствует разработке терапевтических стратегий для лечения вирусных инфекций и поддержанию здорового старения. Тем не менее в этой области по-прежнему наблюдается недостаток исследований, направленных на выявление терапевтических мишеней и создание эффективных лекарственных препаратов.

Выделяют два основных типа клеточного старения: сенесценция иммунных клеток (иммуносенесценция) и сенесценция клеток неиммунного происхождения. Накоплены данные, свидетельствующие о том, что стареющие неиммунные клетки, в частности опухолевые, способны индуцировать старение иммунных клеток. Так, сенесцентные раковые клетки могут повышать экспрессию лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) на своей поверхности или секретировать внеклеточные везикулы, содержащие PD-L1, что ведет к индукции сенесценции Т-лимфоцитов (Majewska et al., 2024; Hwang et al., 2025; Ma et al., 2025). В свою очередь, старение иммунных клеток тоже оказывает системное влияние на организм (Liu Z. et al., 2023). Необходимо отметить, что даже в пределах одной популяции сенесцентные клетки характеризуются значительной гетерогенностью. Это обстоятельство существенно осложняет разработку и поиск эффективных сенолитических агентов, направленных на элиминацию стареющих клеток. В настоящее время активно развивают-

ся подходы, сочетающие методы машинного обучения для классификации субпопуляций на основе морфологических признаков и омиксные технологии для их молекулярной характеристики (Kamat et al., 2025; Wang Z. et al., 2025). Тем не менее полнота существующих данных пока не позволяет описать уникальный фенотип старения, так как остается нерешенным вопрос: является ли наблюдаемая гетерогенность следствием сосуществования дискретных субпопуляций или результатом временной фенотипической эволюции одной и той же клеточной популяции (Bitencourt et al., 2024).

Следует отметить, что изучение механизмов старения нередко сопровождается определенной предвзятостью, поскольку внимание сосредоточено преимущественно на уже известных сигнальных путях и маркерах, тогда как множество потенциально значимых, но менее изученных механизмов остается вне поля зрения. Кроме того, существует методологический вызов – различия между результатами исследований *in vitro* и *in vivo*. Модельные системы часто не полностью воспроизводят сложность тканей и организма человека, что ограничивает экстраполяцию данных. Также важна гетерогенность сенесцентных клеток: их разнообразие по морфологии и функции затрудняет их точную идентификацию и оценку в тканях. Эти ограничения требуют внимательного учета при интерпретации результатов и подчеркивают необходимость дальнейших исследований, чтобы повысить трансляционный потенциал полученных данных и разработать эффективные превентивные стратегии.

Внедрение знаний о молекулярных механизмах патоген-обусловленного старения может привести к разработке новых диагностических подходов, позволяющих идентифицировать на ранних стадиях патологические изменения, вызванные инфекциями, и, соответственно, своевременно проводить профилактические мероприятия. Понимание роли патогенов в индукции старения открывает перспективы для создания терапевтических стратегий, направленных на снижение воспалительных ответов и замедление процессов старения у пациентов с длительными инфекциями или хроническими заболеваниями. Включение таких подходов в клиническую практику может значительно повысить качество жизни пожилых людей, снизить риск развития возрастных заболеваний и, в конечном итоге, расширить возможности для комплексного менеджмента возрастных состояний. Таким образом, данное направление исследований представляет не только академический интерес, но и фундамент для будущих прорывов в медицине и увеличении продолжительности здоровой жизни человечества.

Список литературы / References

- Aguado J., Amarilla A.A., Taherian Fard A., Albormoz E.A., Tyshkovskiy A., Schwabenland M., Chaggar H.K., ... Gladyshev V.N., Woodruff T.M., Mar J.C., Watterson D., Wolvetang E.J. Senolytic therapy alleviates physiological human brain aging and COVID-19 neuropathology. *Nat Aging*. 2023;3(12):1561-1575. doi 10.1038/s43587-023-00519-6
- Aguirre M., Escobar M., Forero Amézquita S., Cubillos D., Rincón C., Vanegas P., Tarazona M.P., Atuesta Escobar S., Blanco J.C., Ce-

- lis L.G. Application of the Yamanaka transcription factors *Oct4*, *Sox2*, *Klf4*, and *c-Myc* from the laboratory to the clinic. *Genes*. 2023; 14(9):1697. doi 10.3390/genes14091697
- Alam M.S., Gangiredla J., Hasan N.A., Barnaba T., Tartera C. Aging-induced dysbiosis of gut microbiota as a risk factor for increased *Listeria monocytogenes* infection. *Front Immunol*. 2021;12:672353. doi 10.3389/fimmu.2021.672353
- Aman Y., Schmauck-Medina T., Hansen M., Morimoto R.I., Simon A.K., Bjedov I., Palikaras K., ... Rubinsztein D.C., Partridge L., Kroemer G., Labbadia J., Fang E.F. Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging*. 2021;1(8):634-650. doi 10.1038/s43587-021-00098-4
- Arakelyan N.A., Kupriyanova D.A., Vasilevska J., Rogaev E.I. Sexual dimorphism in immunity and longevity among the oldest old. *Front Immunol*. 2025;16:1525948. doi 10.3389/fimmu.2025.1525948
- Augusto D.G., Murdolo L.D., Chatzileontiadou D.S.M., Sabatino J.J., Yusufali T., Peyser N.D., Butcher X., ... Olgin J.E., Pletcher M.J., Maiers M., Gras S., Hollenbach J.A. A common allele of *HLA* is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2023; 620(7972):128-136. doi 10.1038/s41586-023-06331-x
- Azcarate D., Olasagasti Arsuaga F., Granizo Rodriguez E., Arana-Arri E., España P.P., Intxausti M., Sancho C., García De Vicuña Meléndez A., Ibarrondo O., De Pancorbo M.M. Human-genetic variants associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Gene*. 2025;953:149423. doi 10.1016/j.gene.2025.149423
- Azman K.F., Zakaria R. d-Galactose-induced accelerated aging model: an overview. *Biogerontology*. 2019;20(6):763-782. doi 10.1007/s10522-019-09837-y
- Beaupere C., Garcia M., Larghero J., Fève B., Capeau J., Lagathu C. The HIV proteins Tat and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. *Aging Cell*. 2015;14(4):534-546. doi 10.1111/acer.12308
- Beckmann N., Becker K.A. Ceramide and related molecules in viral infections. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5676. doi 10.3390/ijms22115676
- Bian T., Gibbs J.D., Örvell C., Imani F. Respiratory syncytial virus matrix protein induces lung epithelial cell cycle arrest through a p53 dependent pathway. *PLoS One*. 2012;7(5):e38052. doi 10.1371/journal.pone.0038052
- Bitencourt T.C., Vargas J.E., Silva A.O., Fraga L.R., Filippi-Chiela E. Subcellular structure, heterogeneity, and plasticity of senescent cells. *Aging Cell*. 2024;23(4):e14154. doi 10.1111/acer.14154
- Blackhurst B.M., Funk K.E. Viral pathogens increase risk of neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(5):259-260. doi 10.1038/s41582-023-00790-6
- Bobak C.A., Abhimanyu, Natarajan H., Gandhi T., Grimm S.L., Nishiguchi T., Koster K., ... Cirillo J.D., O'Malley J., Hill J.E., Coarfa C., DiNardo A.R. Increased DNA methylation, cellular senescence and premature epigenetic aging in guinea pigs and humans with tuberculosis. *Aging*. 2022;14(5):2174-2193. doi 10.18632/aging.203936
- Cai Q., Shi P., Yuan Y., Peng J., Ou X., Zhou W., Li J., Su T., Lin L., Cai S., He Y., Xu J. Inflammation-associated senescence promotes *Helicobacter pylori* - induced atrophic gastritis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(3):857-880. doi 10.1016/j.jcmgh.2020.10.015
- Casto A.M., Seo S., Levine D.M., Storer B.E., Dong X., Hansen J.A., Boeckh M., Martin P.J. Genetic variants associated with cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2021;138(17):1628-1636. doi 10.1182/blood.2021012153
- Chatzopoulou F., Gioula G., Kioumis I., Chatzidimitriou D., Exindari M. Identification of complement-related host genetic risk factors associated with influenza A(H1N1)pdm09 outcome: challenges ahead. *Med Microbiol Immunol*. 2019;208(5):631-640. doi 10.1007/s00430-018-0567-9
- Chen C., Wang M., Zhu Z., Qu J., Xi X., Tang X., Lao X., ... Bai C., Zhang Z., Lu S., Song Y., Zhou W. Multiple gene mutations identified in patients infected with influenza A (H7N9) virus. *Sci Rep*. 2016;6(1):25614. doi 10.1038/srep25614
- Chen N.C., Partridge A.T., Tuzer F., Cohen J., Nacarelli T., Navas-Martin S., Sell C., Torres C., Martín-García J. Induction of a senescence-like phenotype in cultured human fetal microglia during HIV-1 infection. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(9):1187-1196. doi 10.1093/gerona/gly022
- Chumduri C., Gurumurthy R.K., Zietlow R., Meyer T.F. Subversion of host genome integrity by bacterial pathogens. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(10):659-673. doi 10.1038/nrm.2016.100
- De Jong S.J., Créquer A., Matos I., Hum D., Gunasekharan V., Lorenzo L., Jabot-Hanin F., ... Franco J.L., Burger B., Orth G., Jouanguy E., Casanova J.-L. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to β -papillomaviruses. *J Exp Med*. 2018;215(9):2289-2310. doi 10.1084/jem.20170308
- Dean M., Carrington M., Winkler C., Huttley G.A., Smith M.W., Allikmets R., Goedert J.J., ... Kaslow R., Saah A., Rinaldo C., Detels R., O'Brien S.J. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CKR5* structural gene. *Science*. 1996;273(5283):1856-1862. doi 10.1126/science.273.5283.1856
- DeSantis C.E., Miller K.D., Dale W., Mohile S.G., Cohen H.J., Leach C.R., Goding Sauer A., Jemal A., Siegel R.L. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019; 69(6):452-467. doi 10.3322/caac.21577
- Di Giorgio E., Ranzino L., Tolotto V., Dalla E., Burelli M., Gualandi N., Brancolini C. Transcription of endogenous retroviruses in senescent cells contributes to the accumulation of double-stranded RNAs that trigger an anti-viral response that reinforces senescence. *Cell Death Dis*. 2024;15(2):157. doi 10.1038/s41419-024-06548-2
- Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ Res*. 2018;123(7):825-848. doi 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563
- Esposito S., Molteni C.G., Giliani S., Mazza C., Scala A., Tagliaferri L., Pelucchi C., Fossali E., Plebani A., Principi N. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms and severity of pandemic A/H1N1/2009 influenza in otherwise healthy children. *Virol J*. 2012;9(1):270. doi 10.1186/1743-422X-9-270
- Fafian-Labora J.A., O'Loughlin A. Classical and nonclassical intercellular communication in senescence and ageing. *Trends Cell Biol*. 2020;30(8):628-639. doi 10.1016/j.tcb.2020.05.003
- Grompone G., Martorell P., Llopis S., González N., Genovés S., Mulet A.P., Fernández-Calero T., Tiscornia I., Bollati-Fogolin M., Chambaud I., Foligné B., Montserrat A., Ramón D. Anti-inflammatory *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 strain protects against oxidative stress and increases lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*. 2012;7(12):e52493. doi 10.1371/journal.pone.0052493
- Gu P., Wei R., Liu R., Yang Q., He Y., Guan J., He W., ... Zeng Z., Chen Z., Jiang Y., Liu Z., Chen P. Aging-induced alternation in the gut microbiota impairs host antibacterial defense. *Adv Sci*. 2025; 12(12):2411008. doi 10.1002/advs.202411008
- Hale A.E., Collins-McMillen D., Lenarcic E.M., Igarashi S., Kamil J.P., Goodrum F., Moorman N.J. FOXO transcription factors activate alternative major immediate early promoters to induce human cytomegalovirus reactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(31):18764-18770. doi 10.1073/pnas.2002651117
- Han S.-J., Stacy A., Corral D., Link V.M., De Siqueira M.K., Chi L., Teijeiro A., Yong D.S., Perez-Chaparro P.J., Bouladoux N., Lim A.I., Enamorado M., Belkaid Y., Collins N. Microbiota configuration determines nutritional immune optimization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023;120(49):e2304905120. doi 10.1073/pnas.2304905120
- Hasegawa T., Oka T., Son H.G., Oliver-García V.S., Azin M., Eisenhaure T.M., Lieb D.J., Hacohen N., Demehri S. Cytotoxic CD4+ T cells eliminate senescent cells by targeting cytomegalovirus antigen. *Cell*. 2023;186(7):1417-1431.e20. doi 10.1016/j.cell.2023.02.033
- Hellani F., Leleu I., Saidi N., Martin N., Lecoecur C., Werkmeister E., Koffi D., Trottein F., Yapo-Etté H., Das B., Abbadie C., Pied S. Role of astrocyte senescence regulated by the non-canonical autophagy in the neuroinflammation associated to cerebral malaria. *Brain Behav Immun*. 2024;117:20-35. doi 10.1016/j.bbi.2023.12.030

- Hidaka F., Matsuo S., Muta T., Takeshige K., Mizukami T., Nunoi H. A missense mutation of the Toll-like receptor 3 gene in a patient with influenza-associated encephalopathy. *Clin Immunol.* 2006;119(2): 188-194. doi 10.1016/j.clim.2006.01.005
- Hwang H.J., Kang D., Shin J., Jung J., Ko S., Jung K.H., Hong S.-S., Park J.E., Oh M.J., An H.J., Yang W.-H., Ko Y.-G., Cha J.-H., Lee J.-S. Therapy-induced senescent cancer cells contribute to cancer progression by promoting ribophorin 1-dependent PD-L1 up-regulation. *Nat Commun.* 2025;16(1):353. doi 10.1038/s41467-024-54132-1
- Jallow M., Teo Y.Y., Small K.S., Rockett K.A., Deloukas P., Clark T.G., Kivinen K., ... Williams T.N., Wilson M., Kwiatkowski D.P.; Wellcome Trust Case Control Consortium; Malaria Genomic Epidemiology Network. Genome-wide and fine-resolution association analysis of malaria in West Africa. *Nat Genet.* 2009;41(6):657-665. doi 10.1038/ng.388
- Jeanpierre M., Cognard J., Tusseau M., Riller Q., Bui L.-C., Berthelot J., Laurent A., ... Rodrigues Lima F., Walzer T., Rieux-Laucat F., Belot A., Mathieu A.-L. Haploinsufficiency in PTPN2 leads to early-onset systemic autoimmunity from Evans syndrome to lupus. *J Exp Med.* 2024;221(9):e20232337. doi 10.1084/jem.20232337
- Jiang M., Xu Q., Wu Z. Optimized Yamanaka factors combined with TERT gene therapy for enhanced anti-aging effects. *Genes Dis.* 2026;13(2):101669. doi 10.1016/j.gendis.2025.101669
- Kamat P., Macaluso N., Li Y., Agrawal A., Winston A., Pan L., Stewart T., Starich B., Milcik N., Min C., Wu P.-H., Walston J., Fan J., Phillip J.M. Single-cell morphology encodes functional subtypes of senescence in aging human dermal fibroblasts. *Sci Adv.* 2025;11(17):eads1875. doi 10.1126/sciadv.ads1875
- Kannampuzha S., Gopalakrishnan A.V., Padinharayil H., Alappat R.R., Anilkumar K.V., George A., Dey A., Vellingiri B., Madhyastha H., Ganesan R., Ramesh T., Jayaraj R., Prabhakaran D.S. Onco-pathogen mediated cancer progression and associated signaling pathways in cancer development. *Pathogens.* 2023;12(6):770. doi 10.3390/pathogens12060770
- Kawamoto S., Uemura K., Hori N., Takayasu L., Konishi Y., Katoh K., Matsumoto T., ... Ohtani N., Standley D.M., Suda W., Fukuda S., Hara E. Bacterial induction of B cell senescence promotes age-related changes in the gut microbiota. *Nat Cell Biol.* 2023;25(6): 865-876. doi 10.1038/s41556-023-01145-5
- Kovtonyuk L.V., Caiado F., Garcia-Martin S., Manz E.-M., Helbling P., Takizawa H., Boettcher S., Al-Shahrour F., Nombela-Arrieta C., Slack E., Manz M.G. IL-1 mediates microbiome-induced inflammation of hematopoietic stem cells in mice. *Blood.* 2022;139(1): 44-58. doi 10.1182/blood.2021011570
- Lee S., Yu Y., Trimpert J., Benthani F., Mairhofer M., Richter-Pechanska P., Wyler E., ... Ralsner M., Eils R., Reimann M., Fan D.N.Y., Schmitt C.A. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19. *Nature.* 2021;599(7884):283-289. doi 10.1038/s41586-021-03995-1
- Li Y., Choi H., Leung K., Jiang F., Graham D.Y., Leung W.K. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(6):553-564. doi 10.1016/S2468-1253(23)00070-5
- Lin P.L., Flynn J.L. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol.* 2010;185(1):15-22. doi 10.4049/jimmunol.0903856
- Lipskaia L., Delval L., Sencio V., Born E., Heumel S., Houssaini A., Valentin C., ... Le Grand R., Le Goffic R., Bernard D., Adnot S., Trottein F. Virus-induced cellular senescence causes pulmonary sequelae post-influenza infection. *Aging Cell.* 2025;24(9):e70140. doi 10.1111/accel.70140
- Liu L., Hao X., Bai Y., Tian Y. The soil *Mycobacterium* sp. promotes health and longevity through different bacteria-derived molecules in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell.* 2025;24(3):e14416. doi 10.1111/accel.14416
- Liu Yu., Gu S., Su Y., Wang S., Cheng Y., Sang X., Jin L., Liu Yi., Li C., Liu W., Chen M., Wang X., Wang Z. Embryonic stem cell extracellular vesicles reverse the senescence of retinal pigment epithelial cells by the p38MAPK pathway. *Exp Eye Res.* 2023;227:109365. doi 10.1016/j.exer.2022.109365
- Liu Z., Liang Q., Ren Y., Guo C., Ge X., Wang L., Cheng Q., Luo P., Zhang Y., Han X. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Sig Transduct Target Ther.* 2023;8(1):200. doi 10.1038/s41392-023-01451-2
- Ma F., Liu X., Zhang Y., Tao Y., Zhao L., Abusalamah H., Huffman C., Harbison R.A., Puram S.V., Wang Y., Peng G. Tumor extracellular vesicle-derived PD-L1 promotes T cell senescence through lipid metabolism reprogramming. *Sci Transl Med.* 2025;17(785):eadm7269. doi 10.1126/scitranslmed.adm7269
- Majeed A.Y., Zulkafli N.E.S., Ad'hiah A.H. The *IFIH1* gene variants rs1990760 and rs2111485 are associated with COVID-19 susceptibility and affect IFIH1 protein levels in Iraqis. *Egypt J Med Hum Genet.* 2024;25(1):132. doi 10.1186/s43042-024-00601-7
- Majewska J., Agrawal A., Mayo A., Roitman L., Chatterjee R., Sekeresova Kralova J., Landsberger T., ... Wagner W., Maimon A., Amit I., Alon U., Krizhanovsky V. p16-dependent increase of PD-L1 stability regulates immunosurveillance of senescent cells. *Nat Cell Biol.* 2024;26(8):1336-1345. doi 10.1038/s41556-024-01465-0
- Mao J., Zhang Q., Zhuang Y., Zhang Y., Li L., Pan J., Xu L., Ding Y., Wang M., Cong Y.-S. Reactivation of senescence-associated endogenous retroviruses by ATF3 drives interferon signaling in aging. *Nat Aging.* 2024;4(12):1794-1812. doi 10.1038/s43587-024-00745-6
- Martin M.P. Genetic acceleration of AIDS progression by a promoter variant of CCR5. *Science.* 1998;282(5395):1907-1911. doi 10.1126/science.282.5395.1907
- Martinez I., Garcia-Carpizo V., Guijarro T., Garcia-Gomez A., Navarro D., Aranda A., Zambrano A. Induction of DNA double-strand breaks and cellular senescence by human respiratory syncytial virus. *Virulence.* 2016;7(4):427-442. doi 10.1080/21505594.2016.1144001
- Masters M.C., Landay A.L., Robbins P.D., Tchkonja T., Kirkland J.L., Kuchel G.A., Niedernhofer L.J., Palella F.J. Chronic HIV infection and aging: application of a geroscience-guided approach. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022;89(Suppl.1):S34-S46. doi 10.1097/QAI.0000000000002858
- Mathiasen S.L., Gall-Mas L., Pateras I.S., Theodorou S.D.P., Namiini M.R.J., Hansen M.B., Martin O.C.B., ... Akbar A.N., Gorgoulis V.G., Frisan T., Ødum N., Krejsgaard T. Bacterial genotoxins induce T cell senescence. *Cell Rep.* 2021;35(10):109220. doi 10.1016/j.celrep.2021.109220
- McGovern K.E., Sonar S.A., Watanabe M., Coplen C.P., Bradshaw C.M., Nikolich J.Ž. The aging of the immune system and its implications for transplantation. *GeroScience.* 2023;45(3):1383-1400. doi 10.1007/s11357-022-00720-2
- Mei F., Xie M., Huang X., Long Y., Lu X., Wang X., Chen L. *Porphyromonas gingivalis* and its systemic impact: current status. *Pathogens.* 2020;9(11):944. doi 10.3390/pathogens9110944
- Nong C., Wu Z., Yang C., Xu W., Luo L., Zhou J., Shen L., Chen Y., Yuan Y., Hu G. Cdc42 improve SARS-CoV-2 spike protein-induced cellular senescence through activating of Wnt/β-Catenin signaling pathway. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1449423. doi 10.3389/fcimb.2024.1449423
- Ogrodnik M., Carlos Acosta J., Adams P.D., d'Adda Di Fagagna F., Baker D.J., Bishop C.L., Chandra T., ... Witwer K., Von Zglinicki T., Yun M.H., Grillari J., Demaria M. Guidelines for minimal information on cellular senescence experimentation *in vivo*. *Cell.* 2024;187(16):4150-4175. doi 10.1016/j.cell.2024.05.059
- Okumura S., Konishi Y., Narukawa M., Sugiura Y., Yoshimoto S., Arai Y., Sato S., ... Fukunaga Y., Ueno M., Sakai Y., Nagayama S., Hara E. Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumorigenesis via butyrate secretion. *Nat Commun.* 2021;12(1): 5674. doi 10.1038/s41467-021-25965-x
- Omodeo-Salé F., Motti A., Basilico N., Parapini S., Olgiaro P., Taramelli D. Accelerated senescence of human erythrocytes cultured with *Plasmodium falciparum*. *Blood.* 2003;102(2):705-711. doi 10.1182/blood-2002-08-2437

- Powell T.R., Duarte R.R.R., Hotopf M., Hatch S.L., De Mulder Rougie M., Breen G.D., Lewis C.M., Nixon D.F. The behavioral, cellular and immune mediators of HIV-1 acquisition: new insights from population genetics. *Sci Rep.* 2020;10(1):3304. doi 10.1038/s41598-020-59256-0
- Pringsheim T., Jette N., Frolkis A., Steeves T.D.L. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-1590. doi 10.1002/mds.25945
- Raviola S., Griffante G., Iannucci A., Chandel S., Lo Cigno I., Lacarbonara D., Caneparo V., ... 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;7(1):292. doi 10.1038/s42003-024-05957-5
- Reimann M., Lee S., Schmitt C.A. Cellular senescence: neither irreversible nor reversible. *J Exp Med.* 2024;221(4):e20232136. doi 10.1084/jem.20232136
- Ryu S., Shchukina I., Youm Y.-H., Qing H., Hilliard B., Dlugos T., Zhang X., ... Horvath T.L., Dietrich M.O., Artyomov M., Wang A., Dixit V.D. Ketogenic diet restrains aging-induced exacerbation of coronavirus infection in mice. *eLife.* 2021;10:e66522. doi 10.7554/eLife.66522
- Sadighi Akha A.A. Aging and the immune system: an overview. *J Immunol Methods.* 2018;463:21-26. doi 10.1016/j.jim.2018.08.005
- Saeedi Saravi S.S., Pugin B., Constancias F., Shabanian K., Spalinger M., Thomas A., Le Gludic S., ... Falchi M., Alimonti A., Ruschitzka F., Paneni F., Beer J.H. Gut microbiota-dependent increase in phenylacetic acid induces endothelial cell senescence during aging. *Nat Aging.* 2025;5(6):1025-1045. doi 10.1038/s43587-025-00864-8
- Saito Y., Murata-Kamiya N., Hirayama T., Ohba Y., Hatakeyama M. Conversion of *Helicobacter pylori* CagA from senescence inducer to oncogenic driver through polarity-dependent regulation of p21. *J Exp Med.* 2010;207(10):2157-2174. doi 10.1084/jem.20100602
- Salas A., Pardo-Seco J., Cebey-López M., Gómez-Carballa A., Obando-Pacheco P., Rivero-Calle I., Currás-Tuala M.-J., ... Martínez-Padilla M.D.C., Baca-Cots M., Moreno-Pérez D., Beatriz-Reyes S., León-León M.C. Whole exome sequencing reveals new candidate genes in host genomic susceptibility to respiratory syncytial virus disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):15888. doi 10.1038/s41598-017-15752-4
- Scarpa E., Oliveri D., Moschetti G., Griego A., Vianello A., Rondelli D., Antinori B., ... Franzè S., Cidonio G., Manganaro L., Lorè N.I., Rizzello L. Chronic mycobacteria infection triggers macrophage senescence. *bioRxiv.* 2024. doi 10.1101/2024.11.05.622137
- Schmitt C.A., Tehkonia T., Niedernhofer L.J., Robbins P.D., Kirkland J.L., Lee S. COVID-19 and cellular senescence. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(4):251-263. doi 10.1038/s41577-022-00785-2
- Seoane R., Vidal S., Bouzaher Y.H., El Motiam A., Rivas C. The interaction of viruses with the cellular senescence response. *Biology.* 2020;9(12):455. doi 10.3390/biology9120455
- Shi S., Zhang Q., Sang Y., Ge S., Wang Q., Wang R., He J. Probiotic *Bifidobacterium longum* BB68S improves cognitive functions in healthy older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2022;15(1):51. doi 10.3390/nu15010051
- Smith M.W., Dean M., Carrington M., Winkler C., Huttley G.A., Lomb D.A., Goedert J.J., ... Multicenter AIDS Cohort Study (MACS); Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS); San Francisco City Cohort (SFCC); ALIVE Study; O'Brien S.J. Contrasting genetic influence of *CCR2* and *CCR5* variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science.* 1997;277(5328):959-965. doi 10.1126/science.277.5328.959
- Smolgovsky S., Ibeh U., Tamayo T.P., Alcaide P. Adding insult to injury – inflammation at the heart of cardiac fibrosis. *Cell Signal.* 2021; 77:109828. doi 10.1016/j.cellsig.2020.109828
- Thangaraj A., Chivero E.T., Tripathi A., Singh S., Niu F., Guo M.-L., Pillai P., Periyasamy P., Buch S. HIV TAT-mediated microglial senescence: role of SIRT3-dependent mitochondrial oxidative stress. *Redox Biol.* 2021;40:101843. doi 10.1016/j.redox.2020.101843
- Thye T., Vannberg F.O., Wong S.H., Owusu-Dabo E., Osei I., Gya-pong J., Sirugo G., ... Wellcome Trust Case Control Consortium; Morris A.P., Meyer C.G., Horstmann R.D., Hill A.V.S. Genome-wide association analyses identifies a susceptibility locus for tuberculosis on chromosome 18q11.2. *Nat Genet.* 2010;42(9):739-741. doi 10.1038/ng.639
- Trevisan K., Cristina-Pereira R., Silva-Amaral D., Aversi-Ferreira T.A. Theories of aging and the prevalence of Alzheimer's disease. *BioMed Res Int.* 2019;2019:9171424. doi 10.1155/2019/9171424
- Tulic M.K., Hurrelbrink R.J., Prêle C.M., Laing I.A., Upham J.W., Le Souef P., Sly P.D., Holt P.G. TLR4 polymorphisms mediate impaired responses to respiratory syncytial virus and lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2007;179(1):132-140. doi 10.4049/jimmunol.179.1.132
- Wang H., Feng L., Pei Z., Zhao J., Lu S., Lu W. Gut microbiota metabolism of branched-chain amino acids and their metabolites can improve the physiological function of aging mice. *Aging Cell.* 2025; 24(4):e14434. doi 10.1111/accel.14434
- Wang Z., Ge S., Liao T., Yuan M., Qian W., Chen Q., Liang W., Cheng X., Zhou Q., Ju Z., Zhu H., Xiong W. Integrative single-cell metabolomics and phenotypic profiling reveals metabolic heterogeneity of cellular oxidation and senescence. *Nat Commun.* 2025;16(1):2740. doi 10.1038/s41467-025-57992-3
- Wyles S.P., Yu G.T., Gold M., Behfar A. Topical platelet exosomes reduce senescence signaling in human skin: an exploratory prospective trial. *Dermatol Surg.* 2024;50(11S):S160-S165. doi 10.1097/DSS.0000000000004426
- Xu F., Wang G., Zhao F., Huang Y., Fan Z., Mei S., Xie Y., ... Cen S., Liang C., Ren L., Guo F., Wang J. IFITM3 inhibits SARS-CoV-2 infection and is associated with COVID-19 susceptibility. *Viruses.* 2022;14(11):2553. doi 10.3390/v14112553
- Yan J., Chen S., Yi Z., Zhao R., Zhu J., Ding S., Wu J. The role of p21 in cellular senescence and aging-related diseases. *Mol Cells.* 2024; 47(11):100113. doi 10.1016/j.mocell.2024.100113
- Zhang D., Chen G., Manwani D., Mortha A., Xu C., Faith J.J., Burk R.D., Kunisaki Y., Jang J.-E., Scheiermann C., Merad M., Frenette P.S. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature.* 2015;525(7570):528-532. doi 10.1038/nature15367
- Zúñiga J., Buendía-Roldán I., Zhao Y., Jiménez L., Torres D., Romo J., Ramírez G., ... Su L., Tager A.M., Pardo A., Selman M., Christiani D.C. Genetic variants associated with severe pneumonia in A/H1N1 influenza infection. *Eur Respir J.* 2012;39(3):604-610. doi 10.1183/09031936.00020611

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 23.12.2025. После доработки 28.04.2026. Принята к публикации 04.05.2026.