

**О.Є. Абатуров, С.В. Самсоненко**

## Патогенетична роль клітинної сенесценції при ювенільному ідіопатичному артриті та системному червоному вовчаку: наративний огляд літератури

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2026). 4(156): 105-118; doi 10.15574/SP.2026.4(156).105118

**For citation:** AbaturOV OE, Samsonenko SV. (2026). Pathogenetic role of cellular senescence in juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus: a narrative literature review. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(156): 105-118. doi: 10.15574/SP.2026.4(156).105118.

За даними епідеміологічних досліджень, рівень поширеності системних аутоімунних захворювань (САЗ) щорічно зростає, а в дитячій нозологічній структурі провідне місце стабільно посідають ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), системний червоний вовчак (СЧВ) і ювенільний дерматоміозит. Незважаючи на впровадження біологічної і таргетної хворобомодифікуючої терапії, хронічне запалення і ризик інфекційних ускладнень залишаються актуальною проблемою, що зумовлює пошук нових патогенетично обґрунтованих підходів, зокрема, пов'язаних із механізмами імуносенесценції.

**Мета** – оцінити вплив клітинної сенесценції на розвиток ЮІА та СЧВ; визначити її клінічну значущість щодо активності патологічного процесу, резистентності до терапії і прогнозу перебігу захворювання.

Наративний огляд літератури з елементами систематичного пошуку за рекомендаціями PRISMA 2020. Прозапальні цитокіни (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) є основними тригерами сенесценції імуніцитів і тканинних клітин. При ЮІА процес носить переважно локальний характер (синовія). Сенесцентні фібробласти і Т-клітини продукують TNF- $\alpha$ , IL-6, матриксні металопротеїнази, що призводить до ураження суглобів. При СЧВ сенесценція системна. Передчасне старіння спостерігається в імуніцитах, у тому числі В-клітин, подоцитів, ендотелію, мікроглії, що реалізується в розвитку люпус-нефриту та ураження центральної нервової системи. Маркери сенесценції (p16<sup>INK4a</sup>, p21<sup>CIP1</sup>, SA- $\beta$ -gal, вкорочення теломер) є перспективними біомаркерами активності та прогнозу аутоімунних хвороб.

**Висновки.** Клітинна сенесценція є важливим чинником, що супроводжує несприятливий перебіг ЮІА та СЧВ. Перспективним напрямом підтримання ремісії може стати застосування сенолітиків і сеномодифікаторів. Необхідні подальші педіатричні дослідження для валідації біомаркерів і терапевтичних мішеней.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** клітинна сенесценція, ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, імуностаріння, секреторний фенотип, асоційований зі старінням (SASP), p16<sup>INK4a</sup>, p21<sup>CIP1</sup>, сенолітики, сеноморфіки.

### Pathogenetic role of cellular senescence in juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus: a narrative literature review

**O.E. AbaturOV, S.V. Samsonenko**

Dnipro State Medical University, Ukraine

According to epidemiological studies, the prevalence of systemic autoimmune diseases (SADs) is increasing annually, and the leading positions in the pediatric nosological structure are consistently occupied by juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, and juvenile dermatomyositis. Despite the introduction of biological and targeted disease-modifying therapies, chronic inflammation and the risk of infectious complications remain a pressing problem, which necessitates the search for new pathogenetically based approaches, in particular those related to the mechanisms of immunosenescence.

**Aim** – to assess the impact of cellular senescence on the development of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and systemic lupus erythematosus (SLE), to determine its clinical significance in terms of the activity of the pathological process, resistance to therapy, and prognosis of the disease course. Narrative literature review with elements of systematic search according to PRISMA 2020 recommendations. Proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) are the main triggers of senescence of immunocytes and tissue cells. In JIA, the process is predominantly local in nature (synovia). Senescent fibroblasts and T-cells produce TNF- $\alpha$ , IL-6, matrix metalloproteinases, which leads to joint damage. In SLE, senescence is systemic. Premature aging is observed in immunocytes, including B cells, podocytes, endothelium, and microglia, which is analyzed in the development of lupus nephritis and CNS damage. Senescence markers (p16<sup>INK4a</sup>, p21<sup>CIP1</sup>, SA- $\beta$ -gal, telomere shortening) are promising biomarkers of activity and prognosis of autoimmune diseases.

**Conclusions.** Cellular senescence is an important factor accompanying the adverse course of JIA and SLE. A promising direction for maintaining remission may be the use of senolytics and senomodifiers. Further pediatric studies are needed to validate biomarkers and therapeutic targets.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** cellular senescence, Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP), juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, immunosenescence, p16<sup>INK4a</sup>, p21<sup>CIP1</sup>, senolytics, senomorphics.

### Вступ

За даними епідеміологічних досліджень, частота системних аутоімунних захворювань (САЗ) щорічно зростає. Протягом багатьох десятиліть перше місце в нозологічній структурі САЗ дітей стійко посідають

ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), системний червоний вовчак (СЧВ) і ювенільний дерматоміозит (ЮДМ) [7,9].

Розвиток САЗ пов'язують із порушенням імунної толерантності, яка обумовлює реакцію імунної системи на аутоантигени. Хронічне запалення

тканин при САЗ часто має перебіг, асоційований із резистентністю до терапії неспецифічними протизапальними засобами та інвалідизацією хворого [44,62]. Впровадження в практику біологічної і таргетної хворобомодифікуючої терапії (ХМТ) значно поліпшило прогноз САЗ та якість життя хворих [63,88]. Однак застосування ХМТ асоційоване з високим рівнем імовірності інфекційних захворювань [10], що потребує пошуку нових підходів до лікування.

Особливу роль у патогенезі САЗ-асоційованого запального процесу відіграє імуносенесценція (старіння клітин імунної системи) [20].

Сенесцентні клітини в процесі переформатування стають резистентними до апоптотичних тригерів. Апоптозорезистентність сприяє накопиченню сенесцентних імуніцитів (Senescent Immune Cells – SIC), які продукують прозапальні цитокіни. Акумуляція SIC у синовіальній рідині суглобів у хворих на ЮІА, у судинному руслі та нирках, головному мозку у хворих на СЧВ є ключовим чинником ризику критичного пошкодження тканин, органів і резистентності до базової терапії [67,78]. Martina Prelog та співавтори свідчать, що старіння Т-клітин, діагностоване в дітей, хворих на ЮІА, може призводити до прогресування захворювання [55]. Також SIC відіграють важливу роль у виникненні інфекційних ускладнень і захворювань, розвиток яких пов'язаний із віком людини, таких як саркопенія, атеросклероз, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, остеопороз і нейродегенеративні захворювання [51,67]. Крім того, програма клітинного старіння запобігає росту пухлинних клітин, але також призводить до секреції численних пропуклинних чинників, що підживлюють ініціацію, ріст і прогресування пухлини [19]. Водночас елімінація сенесцентних клітин позитивно впливає на здоров'я і тривалість життя [60].

Можливо, одним із напрямів лікування САЗ стане медикаментозне керування процесом клітинного старіння [90].

**Мета** дослідження – оцінити вплив клітинної сенесценції на розвиток ЮІА та СЧВ; визначити її клінічну значущість щодо активності патологічного процесу, резистентності до терапії та прогнозу перебігу захворювання.

Проведено наративний огляд із застосуванням елементів систематичного пошуку літератури. Джерела відібрано на принципах релевантності, наукової цінності та глибини доказовості. Здій-

снено огляд експериментальних і клінічних робіт за період 2000–2026 рр., узагальнено дані про визначення молекулярних механізмів і ролі клітинного старіння (сенесценції) у розвитку аутоімунного запалення при САЗ.

Це дослідження є неемпіричним і виконано у форматі систематичного огляду літератури відповідно до рекомендацій PRISMA 2020. Систематичний пошук наукових публікацій здійснено в міжнародних наукометричних базах даних: PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science і Google Scholar. Пошукову стратегію сформовано з використанням логічних операторів Boolean (AND, OR) і комбінації MeSH-термінів і вільного тексту: «cellular senescence», «SASP», «juvenile idiopathic arthritis», «systemic lupus erythematosus», «immunosenescence», «p16<sup>INK4a</sup>», «p21<sup>CIP1</sup>», «senolytics», «senomorphics».

Стратегії пошуку адаптовано до особливостей індексації кожної бази даних. Додатково проведено аналіз списків літератури відібраних публікацій для виявлення потенційно релевантних джерел. *Критерії залучення*: оригінальні дослідження, систематичні огляди, метааналізи з даними про сенесценцію при САЗ у дітей. Залучено лише повнотекстові статті з рецензованих журналів. Основний фокус – ЮІА та СЧВ. *Вилучено*: тези, листи, роботи без повного тексту, що не стосувалися сенесценції або САЗ.

Джерела літератури відібрано відповідно до рекомендацій PRISMA (2020) у кілька послідовних етапів. Спочатку в таких базах даних, як PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection і Google Scholar (лише рецензовані джерела), ідентифіковано загалом 1682 записи, зокрема, у PubMed/MEDLINE – 714 результатів, Scopus – 462, Web of Science Core Collection – 391, а Google Scholar (з фільтром на рецензовані публікації) – 115.

Після автоматичного і ручного видалення дублікатів залишилося 1039 унікальних записів. На етапі скринінгу за заголовками та анотаціями вилучено 794 джерела, які явно не відповідали темі або типу публікації, а також ті, що стосувалися винятково дорослої популяції без педіатричних даних. Отже, для повнотекстового аналізу відібрано 245 статей.

Під час повнотекстового аналізу вилучено 154 публікації за такими причинами: 75 робіт не стосувалися ювенільного/педіатричного віку або САЗ; 51 стаття не містила даних про сенесценцію,

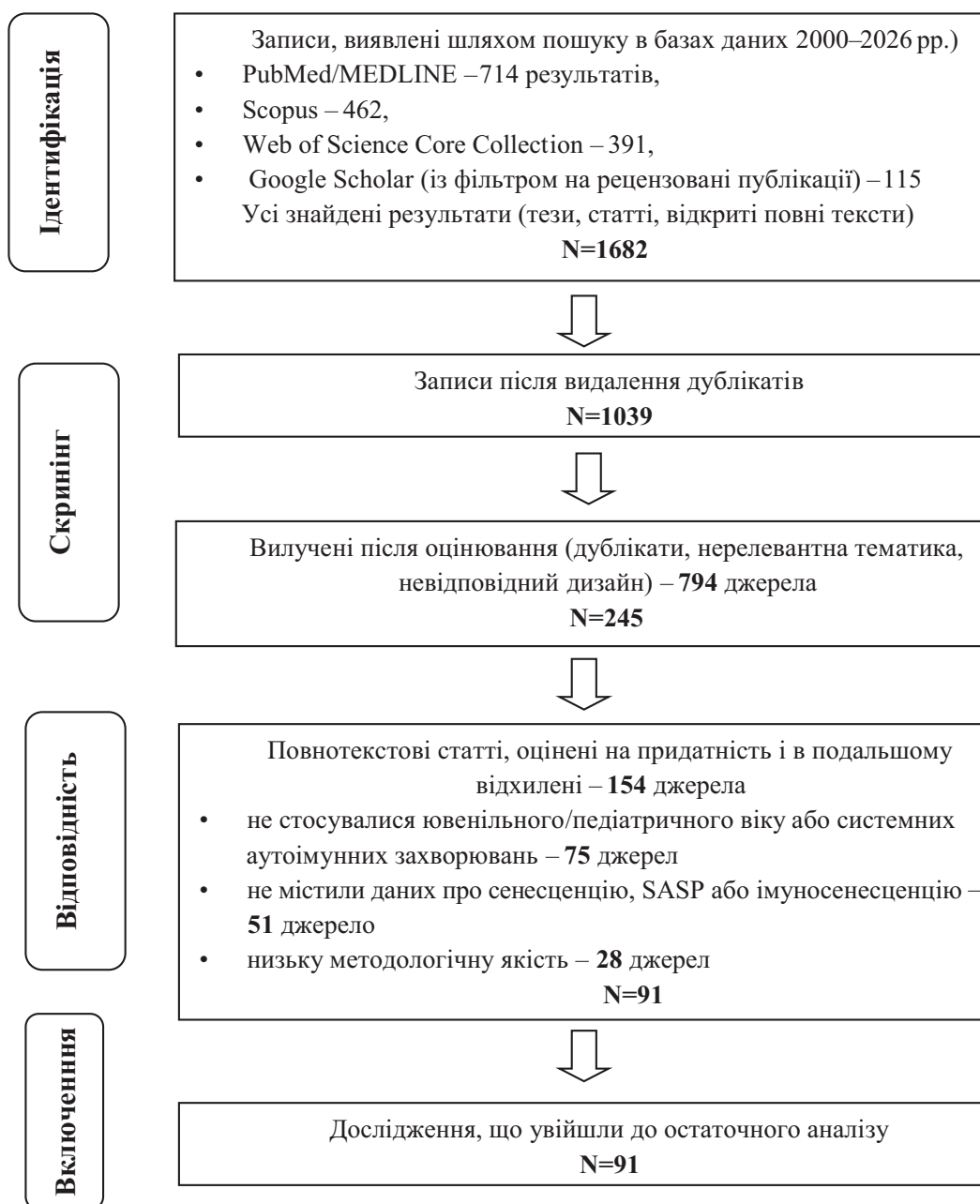


Рис. Візуалізована PRISMA-флоу-діаграма

SASP або імуносенесценцію; 28 джерел відкинуто через низьку методологічну якість, формат тез, листів до редакції або дублювання.

У результаті до якісного синтезу залучено 91 повнотекстову статтю, що повністю відповідає критеріям залучення і містила релевантні дані про роль сенесцентних клітин у патогенезі й прогнозі ЮІА та СЧВ у дітей.

Цей процес відбору наведено на PRISMA 2020 Flow Diagram (рис.), де чітко відображено кількість джерел на кожному етапі та причини вилучення.

Ризик систематичної похибки оцінено із застосуванням шкали Newcastle–Ottawa Scale для когортних досліджень і досліджень типу «випадок–контроль». Два незалежні рецензенти здійснювали оцінювання з подальшим узгодженням розбіжностей.

Характеристику проаналізованих досліджень, які найчастіше цитуються, наведено в таблиці 1.

Більшість досліджень мають середній ризик упередженості (NOS 6–7). Отримані дані підкреслюють перспективу клінічного застосування маркерів сенесценції (p16<sup>INK4a</sup>, p21, SASP) як біо-

Таблиця 1

Характеристика основних проаналізованих досліджень

| Автор, рік                                 | Країна             | Дизайн дослідження          | Популяція (абс., вік)                   | Захворювання                                      | Ключові маркери сенесценції                                                                    | Основні результати                                                                                                                                            | NOS score              | Ризик упередженості | PMID           |
|--------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|----------------|
| Martina Prelog та співавт., 2008 [55]      | Австрія /Німеччина | Когортне / кейс-контроль    | Діти, 4-18 років                        | Олігоартикулярна та поліартикулярна категорії ЮІА | CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>CD57+</sup> Т-клітини, вкорочення теломер                           | Прискорена імуносенесценція Т-клітин, кореляція з активністю захворювання                                                                                     | 6/9                    | Середній            | PMID: 18576332 |
| Jeffrey A Dvergsten та співавт., 2013 [14] | США                | Кейс-контроль               | Діти з ЮІА (точну кількість не вказано) | ЮІА                                               | CD31 <sup>+</sup> CD28 <sup>null</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клітини без TCR-стимуляції, p16/p21? | Прематурна сенесценція CD8 <sup>+</sup> Т-клітин. Активация CD3 <sup>+</sup> CD28 <sup>null</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клітин незалежним від Т-рецепторів чином | 6/9                    | Середній            | PMID: 23686519 |
| Gaëlle Tilman та співавт., 2021 [73]       | Бельгія            | Кейс-контроль               | 40 пацієнтів із СЧВ (вік не вказано)    | СЧВ                                               | p16 <sup>INK4a</sup> в пододитях та моноцитах                                                  | Висока експресія p16 асоційована з нирковим ураженням і поганим прогнозом                                                                                     | 7/9                    | Низький             | PMID: 34686545 |
| Gaëlle Tilman та співавт., 2023 [74]       | Бельгія            | Дослідження на моделі мишей | Миші B6.NZMSlsl/Sle2/Sle3               | Модель СЧВ                                        | p16 <sup>INK4a</sup> в нирках                                                                  | Показано наявність p16 <sup>INK4a</sup> -позитивних клітин та їхній зв'язок із тяжкістю ниркового ураження у моделі люпусу                                    | Немає даних (тваринне) | Немає даних         | PMID: 37899089 |
| Yuki Saito та співавт., 2021 [61]          | Японія             | Дослідження на моделі мишей | Миші MRL/lpr                            | Модель СЧВ                                        | Сенесцентні нейрони в гіпокампі (hippocampus) ammonis 3 – CA3), SASP                           | Фісетин зменшує сенесцентні нейрони та депресивну поведінку                                                                                                   | Немає даних (тваринне) | Немає даних         | PMID: 34804003 |
| Huifang Hu та співавт., 2025 [26]          | Китай              | Огляд + власні дані         | Діти та дорослі з СЧВ                   | СЧВ                                               | p16, p21, SASP (IL-6, IFN-γ)                                                                   | Сенесценція як драйвер системного ураження в СЧВ                                                                                                              | Немає даних (огляд)    | Немає даних         | Н/Д            |
| Rahul Mittal та співавт., 2025 [48]        | США                | Огляд                       | CA3                                     | ЮІА + СЧВ                                         | NLRP3-інфламасоми, SASP, p16/p21                                                               | Аберантна активация NLRP3-інфламасоми слугує ключовим чинником передчасного імунного старіння при аутоімунітеті                                               | Немає даних (огляд)    | Немає даних         | PMID: 41089406 |
| Christina Mayer, Martina Prelog, 2012 [45] | Австрія            | Огляд                       | Діти з ЮІА                              | ЮІА                                               | Імуносенесценція Т-клітин                                                                      | Прематурна імуносенесценція як чинник патогенезу ЮІА                                                                                                          | Немає даних (огляд)    | Немає даних         | PMID: 20172056 |

Продовження таблиці 1

Характеристика основних проаналізованих досліджень

| Автор, рік                                 | Країна                               | Дизайн дослідження        | Популяція (абс., вік)                                                                                              | Захворювання               | Ключові маркери сенесценції                                                                                                                 | Основні результати                                                                                                                                                                             | NOS score           | Ризик упередженості | PMID           |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|
| Zhifeng Gu та співавт., 2013 [23]          | Китай                                | Кейс-контроль             | Дорослі з СЧВ (BM- MSC), але є згадки про педіатрію                                                                | СЧВ                        | p53/p21 в мезенхімальних стовбурових клітинах (MPC)                                                                                         | Сенесценція MSC через p53/p21 в СЧВ                                                                                                                                                            | 5/9                 | Середній            | PMID: 24151513 |
| John Bridges та співавт., 2022 [8]         | США                                  | Когортне                  | Діти/дорослі з СЧВ. Загальний розмір вибірки – 415 осіб, із них 40 (9,6%) дітей                                    | СЧВ                        | Довжина теломер                                                                                                                             | Вкорочення теломер у СЧВ асоційоване з раннім початком                                                                                                                                         | 6/9                 | Середній            | PMID: 35178897 |
| Meryl N Attrill та співавт., 2024 [4]      | Велика Британія                      | Клінічне (flow cytometry) | Діти з ЮІА                                                                                                         | ЮІА                        | Імунний ландшафт синовії (можливо сенесцентні маркери)                                                                                      | Spectral flow cytometry синовії в ЮІА                                                                                                                                                          | 7/9                 | Низький             | PMID: 39101538 |
| Narendra Kumar Bagri та співавт., 2025 [6] | Індія                                | Протеоміка                | 45 дітей з ЮІА та 3 дітей контрольної групи                                                                        | ЮІА                        | Протеоміка синовіальної рідини                                                                                                              | Диференційні протеомні сигнатури синовіальної рідини вказують на різні патогенні механізми при підтипах ЮІА                                                                                    | 6/9                 | Середній            | PMID: 40855397 |
| Patricia Richter та співавт., 2025 [59]    | Румунія                              | Клінічне                  | 88 пацієнтів із СЧВ                                                                                                | СЧВ                        | IL-6 сироватці крові                                                                                                                        | Підвищені рівні IL-6 у сироватці крові пов'язані з більшою активністю захворювання та ураженням певних органів при ВКВ                                                                         | 6/9                 | Середній            | PMID: 41090795 |
| Merin Lawrence та співавт., 2024 [36]      | Ірландія, Німеччина, Велика Британія | Огляд                     | Аутоімунні та кісткові захворювання                                                                                | CA3                        | SASP                                                                                                                                        | Одним з основних чинників старіння кісток є клітинне старіння та пов'язаний із ним секреторний фенотип, пов'язаний зі старінням                                                                | Немає даних (огляд) | Немає даних         | PMID: 39000517 |
| Roman J Krawetz та співавт., 2022 [35]     | Канада                               | Порівняльне лабораторне   | ЮІА: N=19 (3–18 років); Дорослі з ревматоїдним артритом (РА): N=5 (46–59 років); Контроль (труп): N=5 (46–54 роки) | ЮІА, РА, нормальні суглоби | Не досліджували безпосередньо p16, p21, SA- $\beta$ -gal, SASP не вимірювали, але функціональні порушення MPCs (самооновлення, хондрогенез) | MPC із синовіальної рідини при ЮІА мають знижену здатність до самооновлення (CFU-F) та хондрогенної диференціації in vitro; у мишачій моделі пошкодження хряща не індукували регенерацію хряща | 6/9                 | Середній            | PMID: 36192450 |

Таблиця 2

Історичний огляд розвитку уявлень про клітинну сенесценцію [1,5,27,33,41]

| Рік       | Подія                                                                                                            | Автори                                                                 | Значення                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1961      | Відкриття феномену обмеженої кількості поділів нормальних людських фібробластів (40–60 подвоєнь популяції)       | Leonard Hayflick та Paul Moorhead (Exp Cell Res, 1961)                 | Перший опис реплікативної сенесценції (ліміт Гейфліка, феномен Гейфліка)  |
| 1965–1970 | Доказ, що ліміт поділів клітини є внутрішньою властивістю клітини                                                | Leonard Hayflick                                                       | Спростування ідеї «безсмертя клітин» in vitro                             |
| 1970–1980 | Відкриття теломерази та кінцевої недо-реплікації, виявлення зв'язку ліміту поділів клітини з укороченням теломер | Elizabeth Blackburn, Carol Greider                                     | Теломери як «реплікативний годинник»                                      |
| 1980–2000 | Відкриття ключових молекулярних шляхів сенесценції (p53–p21 та p16INK4a/Rb)                                      | Judith Campisi, Fabrizio d'Adda di Fagagna                             | Сенесценція – не просто зупинка поділу, а активна програма                |
| 2000–2010 | Опис асоційованого зі старінням секреторного фенотипу (SASP)                                                     | Jean-Philippe Coppé, Pierre-Yves Desprez, Ana Krtolica, Judith Campisi | Сенесцентні клітини – не пасивні, а активні учасники запалення і старіння |
| 2011–2020 | Консенсусні маркери та рекомендації щодо ідентифікації сенесцентних клітин                                       | Vassilis Gorgoulis та колеги (ICSA рекомендації, 2019)                 | Уніфікація критеріїв: p16, p21, SA-β-gal, SASP, SAHF, γH2AX тощо          |
| 2021–2025 | Сенесценція як терапевтична мішень (сенолітики, сеноморфіки)                                                     | Клінічні випробування                                                  | Перспектива уповільнення старіння                                         |

маркерів активності, прогнозу і потенційних терапевтичних мішеней при ЮІА та СЧВ.

### 1. Історія розвитку уявлень про клітинну сенесценцію (табл. 2)

Концепція клітинної сенесценції (cellular senescence) уперше сформульована професором анатомії Каліфорнійського університету Леонардом Гейфліком (Leonard Hayflick) і цитогенетиком Полом Мурхедом (Paul Moorhead) у статті «The serial cultivation of human diploid cell strains» у 1961 р. [25], у якій показано, що диплоїдні фібробласти людини мають обмежений проліферативний потенціал. Клітини, незважаючи на наявність поживних речовин і факторів росту, після 40–60 поділів практично незворотно припиняють свою проліферацію. Цей феномен називають «ліміт Гейфліка» (Hayflick limit) і є основою сучасного розуміння реплікативної сенесценції. Клітинну сенесценцію визначають як незворотну зупинку клітинного циклу при збереженні метаболічної активності, зокрема, продукції прозапальних цитокінів [27,77].

### 2. Основні прояви сенесценції, що викликаються прозапальними цитокінами

Згідно з консенсусом Міжнародної асоціації старіння клітин (International Cell Senescence Association – ICSA), сенесценцію визначають як набуття клітиною специфічного стану, що характеризується:

- стабільною зупинкою клітинного циклу;
- зміною морфології (збільшення розмірів, сплюснення клітини);

- розвитком оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції;
- персистенцією пошкоджень ДНК;
- формуванням сенесцентно-асоційованого секреторного фенотипу (senescence-associated secretory phenotype – SASP);
- епігенетичними змінами;
- порушенням аутофагії та мітофагії;
- розвитком апоптозорезистентності SIC;
- порушенням імунного нагляду [5,20,21].

**2.1. Стабільна зупинка клітинного циклу** є однією з основних ознак клітинної сенесценції. У сенесцентному стані клітина незворотно припиняє проліферацію, не реагує на мітогенні або онкогенні стимули, хоча і зберігає метаболічну активність, зокрема, здатність до продукції факторів SASP [20]. Цей клітинний стан обумовлений активацією двох основних сигнальних шляхів аресту клітинного циклу: p53/ p21<sup>CIP1</sup>- і p16<sup>INK4a</sup>/pRb-залежного каскаду [80].

**Активация p53/p21-асоційованого шляху.** Прозапальні цитокіни індукують оксидативний стрес, що призводить до пошкодження мітохондріальної ДНК і розвитку відповіді на пошкодження ДНК (DNA damage response – DDR). Результатом DDR є індукція серин/треонінових протеїнкіназ ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated) і ATR (ATM and RAD3-related), що фосфорилують транскрипційний фактор p53, який активує ген інгібітора циклінзалежної кінрази 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A – CDKN1A) і, як наслідок, синтез протеїну p21<sup>CIP1</sup>.

Своєю чергою, протеїн p21<sup>CIP1</sup> блокує гетеродимерні комплекси циклін-CDK (зокрема, CDK2/циклін E і CDK4/6/циклін D), запобігаючи фосфорилуванню Rb і викликаючи зупинку клітинного циклу у фазі G1/S [20,36,43].

**Активация p16<sup>INK4a</sup>/pRb-асоційованого шляху.** Тривала дія прозапальних цитокінів (переважно IL-6 і IL-1 $\beta$ ) через активацію NF- $\kappa$ B, C/EBP $\beta$ , p38 MAPK та JAK/STAT3 індукує експресію гена *CDKN2A*, що кодує інгібітор циклінзалежної кінази 2A – p16<sup>INK4a</sup>. Протеїн p16<sup>INK4a</sup> (p16) зв'язується з циклінзалежними кіназами 4 і 6 (CDK4/6), запобігаючи їхній взаємодії з циклінами D, що призводить до гіпофосфорильованого стану Rb, утримання E2F-репресивного комплексу та стійкого арешту клітинного циклу у G1-фазі [20]. Кліренс сенесцентних клітин, що експресують p16<sup>INK4a</sup>, в експериментальних мишей гальмує тубулоінтерстиціальний фіброз нирок [73,91].

**Таким чином, молекулярними маркерами зупинки клітинного циклу** є підвищена експресія інгібіторів циклінзалежних кіназ (p16<sup>INK4a</sup>, p21<sup>CIP1</sup>). Також арешт клітинного циклу супроводжується зниженням експресії маркерів проліферації (Ki-67, PCNA) [43]. Ці дані підтверджені в кількох когортних дослідженнях, однак потребують подальшої валідації в більших педіатричних когортах.

Ознаки зупинки клітинного циклу при ЮІА та СЧВ мають нозоспецифічний характер (табл. 1).

У дітей з ЮІА хронічна зупинка репаративної проліферації найбільш виражена в FLS, MPC і макрофагах синовії [34,35,39,87]. У Т-клітинах синовіальної рідини спостерігається підвищення експресії p16<sup>INK4a</sup>, що корелює з активністю захворювання і ступенем ерозивних змін [4,6]. CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup> Т-клітини (TEMRA) мають обмежену мітотичну здатність, персистуючі фокуси  $\gamma$ -H2AX і високий рівень експресії p16<sup>INK4a</sup>. Частина TEMRA-клітин може активуватися TCR-незалежно (наприклад, через лігування CD31) із продукцією IFN- $\gamma$  і IL-10 [14]. Ці клітини зберігають цитотоксичну активність (продукуючи перфорин, гранзими, TNF- $\alpha$ ) без класичної презентації антигену. Накопичення пошкоджень ДНК, вкорочення теломер і знижена здатність до репарації ДНК є характерними ознаками старіючих Т-клітин при ЮІА [8,11,55,87].

При СЧВ спостерігається системна зупинка клітинного циклу CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup> Т-клітин, подо-

цитів, ендотеліоцитів гломерул і мезангіальних клітин, що призводить до прогресування лупус-нефриту [73,74]. Підвищена експресія p21<sup>CIP1</sup> у В-клітинах асоційована з гіперпроліферацією плазмочитів і посиленням утворення аутоантитіл [85]. У MPC кісткового мозку пацієнтів із СЧВ значно підвищена експресія p53 і p21<sup>CIP1</sup>, знижені рівні цикліну E, CDK2 і фосфорилування Rb, що свідчить про прискорену сенесценцію стовбурових клітин [18,23,26].

**2.2. Зміна морфології клітин і ремоделювання хроматину.** У сенесцентному стані клітини набувають характерних морфологічних змін, які є одними з найнадійніших візуальних ознак цього процесу [20].

Найчастіше спостерігається:

- гіпертрофія клітин (площа клітини може зростати у 2–10 разів залежно від типу клітини і тривалості сенесценції);
- сплюснення і «розпластування» цитоплазми (фібробласти, ендотеліальні клітини та інші адгезивні клітини стають значно ширшими, тоншими, із редукованою висотою і збільшеною площею контакту із субстратом);
- дестабілізація ядерної оболонки (посилення деформації і формування інвагінацій ядерної мембрани внаслідок втрати ламініну B1);
- підвищення активності SA- $\beta$ -gal (позитивне забарвлення на асоційовану зі старінням  $\beta$ -галактозидазу – «золотий стандарт» гістохімічної ідентифікації сенесцентних клітин) [17,20,29,82].

Зміни морфології клітин і хроматину при сенесценції є спільними для багатьох хронічних запальних захворювань, але при ЮІА та СЧВ вони мають виражені тканинно-специфічні й системні особливості.

Водночас відбувається характерне ремоделювання хроматину з формуванням сенесценційасоційованих гетерохроматинових фокусів (Senescence-associated heterochromatic foci – SAHF). Фокуси SAHF – це ділянки гетерохроматину, які щільно упаковані в ядрі сенесцентної клітини. Ці структури візуалізуються як дискретні вогнища гетерохроматину при фарбуванні DAPI або виявленні специфічних модифікацій гістонів (зокрема, H3K9me3). Вони збагачені репресивними епігенетичними мітками:

- триметильованим залишком лізину 9 гістону H3 (H3K9me3);

- триметильованим H3K27 (H3K27me3);
- гетерохроматин-протеїном 1 (HP1);
- макроH2A [40,49].

Вважається, що SAHF стабілізують сенесцентний фенотип, блокуючи доступ транскрипційних факторів до генів проліферації (E2F-мішеней, цикліни, PCNA, MCM тощо) і сприяючи стійкій експресії генів SASP [53].

Клітинна сенесценція при ЮІА та СЧВ виявляє виражені відмінності як у морфологічних змінах клітин, так і в характері ремоделювання хроматину, що відображає принципово різні патогенетичні ніші цих захворювань. При ЮІА сенесцентні клітини переважно локалізовані в синовіальній оболонці і синовіальній рідині. Основними таргетними клітинами стають фібробластоподібні синовіоцити (FLS), синовіальні макрофаги і CD8<sup>+</sup> Т-клітини. Ці клітини мають класичну морфологію сенесценції та чітке формування SAHF із вираженим накопиченням маркерів H3K9me3 та HP1. Такі зміни корелюють із локальним синовітом, ерозивним процесом і резистентністю до біологічної терапії [4,26,35].

На противагу цьому, при СЧВ сенесценція набуває системного характеру і вражає широкий спектр клітин: подоцити і ендотеліальні клітини гломерул, мезангіальні клітини, мікроглію, нейрони гіпокампа, В-клітини, моноцити периферичної крові. Морфологічні зміни тут особливо виражені в нирковому гломерулярному апараті і центральній нервовій системі: подоцити демонструють лобуляцію ядер, глибокі інвагінації та ядерні блістери, ендотеліальні клітини – значну гіпертрофію, мікроглія – деформацію ядер. Втрата Lamin B1 спостерігається переважно в ниркових і нервових клітинах, SAHF виявлені в подоцитах, моноцитах і мікроглії, хоча їхня вираженість менш стабільна, ніж у FLS при ЮІА. Ці системні зміни тісно пов'язані з прогресуванням люпус-нефриту, когнітивними порушеннями, інтерференовою сигнатурою і загальним аутоімунним тлом, що робить сенесценцію при СЧВ не тільки локальним, скільки генералізованим прозапальним і нейродегенеративним процесом. Отже, попри спільні молекулярні маркери, сенесценція при ЮІА та СЧВ має кардинально різні масштаби, локалізацію і клінічні наслідки, що потребує диференційованого підходу до потенційних сенолітичних стратегій [26,73,74].

**2.3. Посилення оксидативного стресу і мітохондріальної дисфункції.** Прозапальні цитокіни

індукують розвиток оксидативного стресу сенесцентних клітин, активують NADPH-оксидази (NOX1–5), викликаючи надмірну генерацію супероксидного аніон-радикалу ( $O_2^{\cdot-}$ ) та інших активних форм кисню (АФК). Надмірна кількість АФК спричиняє пошкодження мітохондріальної ДНК (mtDNA), що знижує синтез АТФ та індукує мітохондріальну дисфункцію. Пошкодження ДНК активує DDR, у результаті чого ATM і ATR-кінази фосфорилують залишок Ser<sup>139</sup> гістону H2AX, утворюючи фосфорильовану форму гістонового білка  $\gamma$ -H2AX [54,66,75]. Фосфорилування відбувається вже за 1–5 хвилин після пошкодження під дією кіназ сімейства PIKK. Форма  $\gamma$ -H2AX швидко поширюється на великі ділянки хроматину (до кількох мегабаз) навколо місця розриву дволанцюжкової ДНК (double-strand breaks – DSB) і формує фокуси  $\gamma$ -H2AX ( $\gamma$ -H2AX foci). Наявність  $\gamma$ -H2AX foci є одним із найчутливіших індикаторів DSB та активної DDR [52].

Персистуючі  $\gamma$ -H2AX foci є ключовою ознакою хронічної сенесценції: вони підтримують активацію p53/p21-шляху, NF- $\kappa$ B і C/EBP $\beta$ , що забезпечує стійку зупинку клітинного циклу і секрецію SASP-компонентів.

Отже, оксидативний стрес і мітохондріальна дисфункція створюють самопідтримувальний цикл, що обумовлює незворотну зупинку клітинного циклу і розвиток сенесцентного фенотипу.

**2.4. Формування секреторного фенотипу, асоційованого зі старінням.** Визначальною рисою сенесцентних клітин є SASP, ключовими маркерами якого є:

- інтерлейкіни (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8);
- хемокіни (CXCR2, CCL2, CXCL1, CXCL11);
- фактори росту (IGFBP7, AREG, IGFBP4, IGFBP3, MIC-1, TGF- $\beta$ );
- інші (PAI-1, HMBG1, STC1, MMP3, MMP1, BAFF, NAMPT, ANGPTL2, фактор комплементу D) [30,32,38,50].

Цитокіни IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  – це водночас і тригери, і основні компоненти SASP. Цитокіни посилюють транскрипцію генів, асоційованих із SASP (IL-6, IL-8, IL-1 $\alpha/\beta$ , CXCL1/2/8, MMP-1/3/9 тощо). Це створює паракринне поширення сенесценції (bystander senescence) – сусідні клітини також стають сенесцентними [1,22].

При ЮІА SASP має локальний характер і переважно спрямований на деструкцію суглобових тканин: домінують IL-17, матриксні металопротеїнази (MMP-1/3/9/13), RANKL, VEGF [4,6,26,79].

При СЧВ SASP системний і значною мірою інтерферонзалежний. Характерна наявність високих рівнів IL-6, IFN- $\alpha/\beta$ , CXCL8, CXCL10, BAFF, TWEAK, що сприяє системному характеру запалення, розвитку васкуліту, нефриту, когнітивних порушень і ранньому атеросклерозу. У нирках подоцитарний SASP переважно пов'язаний із продукцією TGF- $\beta$  і MMP [57,58]. Ступінь маніфестації SASP асоційований із прогресуванням хронічної ниркової недостатності. Нейропсихіатричні прояви є поширеними симптомами СЧВ [37]. Сенесцентні нервові клітини накопичуються в ділянці *cornu ammonis 3* гіпокампа в мишей MRL/lpr із депресивною поведінкою на моделі СЧВ. Пероральне введення сенолітичного препарату – фісетину – зменшує кількість старіючих нервових клітин і рівень депресивної поведінки в мишей MRL/lpr [61]. Нейрональні або гліальні клітини можуть продукувати прозапальні фактори (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , BAFF, TWEAK), що збільшує проникність гематоенцефалічного бар'єра і полегшує надходження циркулюючих аутоантитіл і лейкоцитів до центральної нервової системи (ЦНС) [38,47,72].

**2.5. Порушення аутофагії та мітофагії.** Хронічна дія прозапальних цитокінів, зокрема, IL-6 і TNF- $\alpha$  через фосфорилування mTORC1 або Beclin-1, суттєво пригнічує активність аутофагії – головного механізму клітинного кліренсу пошкоджених органел, неправильно фолдованих білків і патологічних включень [28,81]. Рівень активності аутофагії знижується з віком, що призводить до накопичення в клітині пошкоджених мітохондрій, агрегованих білків (убіквітинпозитивних агрегатів, p62/SQSTM1-позитивних включень), ліпофусцину та інших «сміттєвих» включень [24]. Паралельно з пригніченням аутофагії спостерігається гіперактивація NLRP3-інфламасоми (через накопичення пошкоджених мітохондрій, mtDNA, АФК і дисфункціональних лізосом), що призводить до надмірної секреції IL-1 $\beta$  і IL-18 та посилення хронічного низькорівневого запалення – інфламейджингу [48,56].

Порушення аутофагії та мітофагії при ЮІА та СЧВ мають спільну молекулярну основу – гіперактивацію mTORC1 і накопичення пошкоджених мітохондрій, але різняться за локалізацією, ступенем системності та клінічними наслідками.

При ЮІА процес переважно локалізований у синовіальній оболонці та синовіальній рідині,

де основними клітинами-мішенями стають FLS, синовіальні макрофаги, MPC і CD8<sup>+</sup> Т-клітини. Це призводить до хронізації синовіту, зниження репаративного потенціалу хряща і прогресування захворювання [12,16,28,89]. При СЧВ порушення є системним – найтяжче спостерігається в подоцитах та ендотеліальних клітинах, де блок мітофагії посилює прогресування нефриту та васкуліту [46].

**2.6. Епігенетичні зміни.** Прозапальні цитокіни викликають глобальне гіперметилування промоторів генів-супресорів пухлин (p16, p21<sup>CIP1</sup>) та гіпометилування і гіперацетилювання промоторів SASP-асоційованих генів, що призводить до стабілізації сенесцентного фенотипу SIC [3,70]. Зміни ацетилювання гістонів також сприяють експресії SASP [84]. Під впливом прозапальних цитокінів створюється стійкий «епігенетичний ландшафт» сенесценції: гіперметилування супресорних генів у поєднанні з гіпометилуванням і гіперацетилюванням SASP-генів обумовлює як зупинку клітинного циклу, так і хронічну секрецію прозапальних факторів, що підтримує інфламейджинг при ЮІА та СЧВ.

Епігенетичні зміни при ЮІА та СЧВ мають спільні молекулярні механізми (зміни метилування ДНК, гістонні модифікації, дисрегуляція некодуючих РНК), однак суттєво різняться за локалізацією, масштабом і клінічними наслідками, що відображає переважно локальний (суглобовий) характер ЮІА та системний, багатоклітинний профіль СЧВ.

При ЮІА епігенетичні порушення зосереджені в синовіальній оболонці та синовіальній рідині, де основними клітинами-мішенями виступають FLS, MPC, синовіальні макрофаги і CD8<sup>+</sup> Т-клітини. Тут спостерігається локальне гіперметилування промоторів генів-супресорів проліферації (p16<sup>INK4a</sup>, p21<sup>CIP1</sup>) у поєднанні з гіпометилуванням промоторів прозапальних і деструктивних генів (MMP-1/3/9, IL-17A, RANKL), що забезпечує гіперацетилювання H3K27ac у NF- $\kappa$ B- і C/EBP $\beta$ -залежних локусах. Підвищується експресія miR-155 і miR-146a, що підтримує SASP і хронічний синовіт, тоді як зниження miR-146b послаблює антизапальний контроль. Ці зміни чітко корелюють з активністю синовіту, ерозивністю, формуванням паннуса і резистентністю до біологічної терапії, а високодоступність синовіальної рідини та біопсій дає змогу проводити детальний аналіз (ChIP-seq, ATAC-seq,

RRBS). На відміну від цього, при СЧВ епігенетичні зміни набувають системного характеру і залучають значно ширший спектр клітин: CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клітини, В-клітини (плазмоцити), моноцити периферичної крові, подоцити, ендотеліальні та мезангіальні клітини гломерул, мікроглію. Глобальне гіпометилування геному в РВМС поєднується з гіпометилуванням інтерферонзалежних генів (IFI44L, MX1, IFIT1) і гіперметилуванням промоторів CDKN2A/CDKN1A у подоцитах, що супроводжується гіперацетилюванням H3K27ac/H3K9ac у промоторах IFN-залежних генів через активацію STAT1/STAT3 і IRF. Підвищується експресія miR-146a/b, miR-21, miR-155, а також lncRNA NEAT1 і MALAT1, які посилюють інтерфероновий сигналінг. Рівень системних епігенетичних змін значно вищий, ніж при ЮІА, і тісно корелює з гіперпродукцією аутоантитіл, активністю захворювання, прогресуванням люпус-нефриту, ендотеліальною дисфункцією і раннім атеросклерозом.

**2.7. Апоптозорезистентність.** Однією з ключових ознак фенотипу SIC є розвиток резистентності до апоптозу, що забезпечує тривалу персистенцію сенесцентних клітин у тканинах і підтримку хронічного запалення (інфламейджинг). Виявлено, що IL-6 і TNF- $\alpha$  через фактори транскрипції STAT3 і NF- $\kappa$ B підвищують експресію антиапоптотичних білків (Bcl-2, Bcl-xL, survivin, cIAP1/2) [13,15].

Апоптозорезистентність клітин призводить до:

- тривалої персистенції сенесцентних клітин у тканинах (синовія при ЮІА, нирки та ЦНС при СЧВ);
- постійної секреції SASP-компонентів (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MMPs, TGF- $\beta$  тощо);
- паракринного поширення сенесценції на сусідні клітини (bystander senescence);
- посилення хронічного низькорівневого запалення і прогресування фіброзу й органного ураження [78].

Апоптозорезистентність при ЮІА та СЧВ є спільним патогенетичним механізмом, що забезпечує персистенцію аутоагресивних клітин, однак її характер, локалізація і молекулярні драйвери суттєво різняться, відображаючи локальний суглобовий процес при ЮІА та системну, багатотканинну агресію при СЧВ. При ЮІА апоптозорезистентність зосереджена переважно в синовіальній оболонці та синовіальній рідині, де ключовими клітинами-мішенями виступають

FLS, MPC. Домінуючим шляхом є NF- $\kappa$ B і STAT3-залежна активація, індукована локальним інфламейджингом (IL-6, TNF- $\alpha$ ), що призводить до значного підвищення експресії антиапоптотичних білків Bcl-2, Bcl-xL, survivin та cIAP1/2. Ця резистентність підтримує хронічний синовіт, інвазію паннуса, деструкцію хряща і кістки, а також сприяє резистентності до біологічної терапії [42,64,65,69].

На противагу цьому, при СЧВ апоптозорезистентність набуває вираженого системного характеру і включає широкий спектр клітин: В-клітини (плазмоцити), подоцити, ендотеліальні клітини гломерул, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клітини, моноцити периферичної крові і мікроглію. Конститутивна активація NF- $\kappa$ B разом з інтерфероновим шляхом (IFN- $\alpha/\beta$   $\rightarrow$  STAT1/STAT3) призводить до гіперпродукції Bcl-2, Bcl-xL, сурвівіну, Mcl-1 та XIAP, особливо вираженої в В-клітинах і подоцитах. Рівень системної апоптозорезистентності значно вищий, ніж при ЮІА, і корелює з гіперпроліферацією плазмоцитів, утворенням аутоантитіл, прогресуванням люпус-нефриту, васкуліту [71].

**2.8. Імуносенесценція і порушення імунного нагляду.** Хронічна дія прозапальних цитокінів IL-6 і TNF- $\alpha$  визначає розвиток таких процесів імуносенесценції, як експресія імунних чекпоінтів та імуноєвезивних молекул, експансії термінально диференційованих Т-клітин, зниження функції клітин вродженого імунітету [26,55].

**Експресія імунних чекпоінтів та імуноєвезивних молекул**

Сенесцентні клітини (як і пухлинні) набувають таких імуноєвезивних властивостей, як:

- підвищена експресія інгібіторних молекул (PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3);
- експресія неklasичних молекул МНС класу І (HLA-E, HLA-G), що взаємодіють з інгібіторними рецепторами NK-клітин (NKG2A/CD94, ILT2/LIR-1);
- секреція імуносупресивних факторів SASP (TGF- $\beta$ , IL-10, PGE2) [90].

**Експансія термінально диференційованих Т-клітин**

Тривала стимуляція IL-6 і TNF- $\alpha$  призводить до прогресивної втрати ко-стимуляторних молекул (CD28, CD27) та експансії субпопуляції CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup> Т-клітин (TEMRA, термінально диференційовані ефекторні Т-клітини пам'яті). Ці клітини:

- мають обмежену проліферативну здатність (реплікативне виснаження);
- експресують високі рівні перфोरину, гранзимів, NKG2D, KLRG1;
- продукують IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  та IL-10 у відповідь на неспецифічні стимули;
- накопичуються в периферичній крові та тканинах-мішенях (синовія при ЮІА, нирки та шкіра при СЧВ) [14,20].

Субпопуляція TEMRA є класичним маркером імуносенесценції як у фізіологічному старінні, так і при аутоімунних захворюваннях.

### **Зниження функції вродженого імунітету**

Хронічне запалення призводить до функціонального виснаження клітин вродженого імунітету:

НК-клітини: зниження цитотоксичності (особливо CD56<sup>dim</sup> популяції), зменшення експресії NKG2D, NKp46, перфोरину і гранзимів, зниження секреції IFN- $\gamma$  [76];

Макрофаги і дендритні клітини: зниження фагоцитозу, порушення кліренсу апоптотичних тіл і сенесцентних клітин (ефероцитоз), гіперактивація NLRP3-інфламасоми з надмірною продукцією IL-1 $\beta$ /IL-18.

Унаслідок цього порушується імунний нагляд (immune surveillance) за сенесцентними клітинами: знижується їхня елімінація НК-клітинами і макрофагами, що призводить до експоненціального накопичення сенесцентних клітин у тканинах і прискорення органного старіння [20].

Ці зміни спричиняють «вихід із-під імунного нагляду» (escape from immune surveillance), що зумовлює персистенцію сенесцентних клітин і хронізацію запалення [86].

При ЮІА експансія CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>CD57<sup>+</sup>Т-клітин у синовіальній рідині корелює з резистентністю до терапії та ерозивним прогресуванням [55].

При СЧВ зниження цитотоксичності НК-клітин і порушення ефероцитозу макрофагами асоційовані з персистенцією аутоантитіл і прогресуванням нефриту [2].

Отже, імуносенесценція і порушення імунного нагляду створюють порочний цикл: накопичення

сенесцентних клітин посилює SASP, що веде до подальшого виснаження НК-клітин і макрофагів, обумовлюючи ще більше накопичення сенесцентних клітин і прискорене старіння органів-мішеней [76].

Старіючі клітини, як і ракові клітини, експресують певні типи білків імунних контрольних точок, а також неklasичні імунотолерантні варіанти МНС, що призводить до виходу імунної системи з-під нагляду [83].

## **Висновки**

Клітинна сенесценція є важливим патогенетичним механізмом розвитку ЮІА та СЧВ. При ЮІА сенесценція носить переважно локальний характер (синовіальні фібробласти, макрофаги, CD8<sup>+</sup> Т-клітини синовії) та асоційована з прогресуванням захворювання і резистентністю до терапії. При СЧВ процес сенесценції має системний характер, із вираженим ураженням подоцитів, ендотелію та В-клітин, що спричиняє люпус-нефрит та органне пошкодження.

Основні маркери сенесценції (p16<sup>INK4a</sup>, p21<sup>CIP1</sup>,  $\gamma$ -H2AX, вкорочення теломер, SASP-компоненти IL-6, TNF- $\alpha$ ) корелюють з активністю захворювання і несприятливим прогнозом. Порушення аутофагії, мітофагії, епігенетичні зміни (гіперметилування супресорних генів, гіпометилування SASP-асоційованих генів) та апоптозорезистентність посилюють персистенцію сенесцентних клітин і хронічне запалення.

Імуносенесценція (експансія CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>CD57<sup>+</sup> TEMRA-клітин, зниження НК-цитотоксичності) порушує імунний нагляд за сенесцентними клітинами, що призводить до їхнього накопичення і прискорення органного старіння. При ЮІА це проявляється локальним синовітом, при СЧВ – системним ураженням нирок і ЦНС.

Перспективним напрямом лікування САЗ може стати застосування сенолітиків і сеноморфіків. Однак дані щодо ефективності й безпечності цієї терапії в дітей обмежені – необхідні подальші проспективні педіатричні дослідження.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## **REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА**

1. Abbas AA, Akbar AN. (2021, Jul 9). Induction of T Cell Senescence by Cytokine Induced Bystander Activation. Front Aging. 2: 714239. doi: 10.3389/fragi.2021.714239. PMID: 35821998; PMCID: PMC9261416.
2. Abdolmaleki F, Farahani N, Gheibi Hayat SM, Pirro M, Bianconi V et al. (2018, Jul 20). The Role of Efferocytosis in Autoimmune Diseases. Front Immunol. 9: 1645. doi: 10.3389/fimmu.2018.01645. PMID: 30083153; PMCID: PMC6064952.
3. Alimohammadi M, Makaremi S, Rahimi A, Asghariazar V, Taghadosi M, Safarzadeh E. (2022, Aug). DNA methylation changes and inflammation in aging-associated diseases. Epigenomics. 14(16): 965-986. Epub 2022 Aug 31. doi: 10.2217/epi-2022-0143. PMID: 36043685.

4. Attrill MH, Shinko D, Alexiou V, Kartawinata M et al. (2024, Nov 12). The immune landscape of the inflamed joint defined by spectral flow cytometry. *Clin Exp Immunol*. 218(3): 221-241. doi: 10.1093/cei/uxae071. PMID: 39101538; PMCID: PMC11557149.
5. Ayoub M, Abou Jaoude C, Ayoub M, Hamade A, Rima M. (2026, Jan). The Immune System and Cellular Senescence: A Complex Interplay in Aging and Disease. *Immunology*. 177(1): 149-169. Epub 2025 Sep 12. doi: 10.1111/imm.70036. PMID: 40937638.
6. Bagri NK, Srivastava S, Singh Y, Neelamegan R, Upadhyay A, Kumar VS et al. (2025, Sep). Synovial Fluid Proteomic Signatures in Different Subtypes of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Scand J Immunol*. 102(3):e70051. doi: 10.1111/sji.70051. PMID: 40855397.
7. Beesley RP, Hyrich KL, Humphreys JH. (2025, Jan 1). The incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis differs between ethnic groups in England. *Rheumatology (Oxford)*. 64(1): 296-302. doi: 10.1093/rheumatology/kead700. PMID: 38135502; PMCID: PMC11701319.
8. Bridges J, Chung KW, Martz CD, Smitherman EA, Drenkard C, Wu C et al. (2022, May). Leukocyte Telomere Length and Childhood Onset of Systemic Lupus Erythematosus in the Black Women's Experiences Living with Lupus Study. *ACR Open Rheumatol*. 4(5): 426-431. Epub 2022 Feb 17. doi: 10.1002/acr2.11411. PMID: 35178897; PMCID: PMC9096517.
9. Cao F, Liu YC, Ni QY, Chen Y, Wan CH, Liu SY et al. (2023, Aug). Temporal trends in the prevalence of autoimmune diseases from 1990 to 2019. *Autoimmun Rev*. 22(8): 103359. Epub 2023 May 16. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103359. PMID: 37201621.
10. Chen Z, Liu S, Xie R, Zhang P, Feng Y. (2025, Nov 7). Cytokine networks and therapeutic advances in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 16: 1680418. doi: 10.3389/fimmu.2025.1680418.
11. Civino A, Diomeda F, Burrone M, Natoli V, Ravelli A. (2025, Jul 23). Update on Biologic Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Five-year Narrative Review. *Biologics*. 19: 425-441. doi: 10.2147/BTT.S486359. PMID: 40717835; PMCID: PMC12297008.
12. Clarke J. (2021, May). LACC1-associated JIA linked to autophagy defects in macrophages. *Nat Rev Rheumatol*. 17(5): 251. doi: 10.1038/s41584-021-00607-0. PMID: 33762710.
13. Cortés-Ballinas L, López-Pérez TV, Rocha-Zavaleta L. (2024, Sep 24). STAT3 and the STAT3-regulated inhibitor of apoptosis protein survivin as potential therapeutic targets in colorectal cancer (Review). *Biomed Rep*. 21(6): 175. doi: 10.3892/br.2024.1863. PMID: 39355529; PMCID: PMC11443488.
14. Dvergsten JA, Mueller RG, Griffin P, Abedin S, Pishko A, Michel JJ et al. (2013, Aug). Premature cell senescence and T cell receptor-independent activation of CD8+ T cells in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 65(8): 2201-2210. doi: 10.1002/art.38015. PMID: 23686519; PMCID: PMC3729743.
15. Effertth T, Oesch F. (2021, Nov). The immunosuppressive activity of artemisinin-type drugs towards inflammatory and autoimmune diseases. *Med Res Rev*. 41(6): 3023-3061. Epub 2021 Jul 21. doi: 10.1002/med.21842. PMID: 34288018.
16. Feng Y, Li B, Li XY, Wu ZB. (2018). The Role of Autophagy in Rheumatic Disease. *Curr Drug Targets*. 19(9): 1009-1017. doi: 10.2174/1389450117666160819155028. PMID: 27550202.
17. Freund A, Laberge RM, Demaria M, Campisi J. (2012, Jun). Lamin B1 loss is a senescence-associated biomarker. *Mol Biol Cell*. 23(11): 2066-2075. Epub 2012 Apr 11. doi: 10.1091/mbc.E11-10-0884. PMID: 22496421; PMCID: PMC3364172.
18. Gao L, Slack M, Barnas JL, McDavid A, Anolik J, Looney RJ. (2019, Jan 14). Cell Senescence in Lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 21(2): 1. doi: 10.1007/s11926-019-0800-6. Erratum in: *Curr Rheumatol Rep*. 2019 May 23; 21(7): 32. doi: 10.1007/s11926-019-0833-x.. Barnas, Jennifer L [added]. PMID: 30637490; PMCID: PMC6331499.
19. Gonzalez-Meljem JM, Martinez-Barbera JP. (2024, Jan). Implications of cellular senescence in paediatric pituitary tumours. *EBioMedicine*. 99: 104905. Epub 2023 Dec 2. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104905. PMID: 38043401; PMCID: PMC10730348.
20. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C et al. (2019, Oct 31). Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*. 179(4): 813-827. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005. PMID: 31675495.
21. Goyani P, Christodoulou R, Vassiliou E. (2024). Immunosenescence: Aging and Immune System Decline. *Vaccines*. 12: 1314. <https://doi.org/10.3390/vaccines12121314>.
22. Grillet B, Vaz Sousa Pereira R, Van Damme J, Abu El-Asrar A, Proost P, Opdenakker G. (2023, Jun). Matrix metalloproteinases in arthritis: towards precision medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 19(6): 363-377. doi: 10.1038/s41584-023-00966-w.
23. Gu Z, Jiang J, Tan W, Xia Y, Cao H, Meng Y et al. (2013). p53/p21 Pathway involved in mediating cellular senescence of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients. *Clin Dev Immunol*. 2013: 134243. Epub 2013 Sep 16. doi: 10.1155/2013/134243. PMID: 24151513; PMCID: PMC3787636.
24. Hamano S, Noguchi T, Asai Y, Ito R, Komatsu R, Sato T et al. (2024, Feb 12). Aggregability of the SQSTM1/p62-based aggregate-like induced structures determines the sensitivity to parthanatos. *Cell Death Discov*. 10(1): 74. doi: 10.1038/s41420-024-01838-2. PMID: 38346947; PMCID: PMC10861449.
25. Hayflick L, Moorhead PS. (1961, Dec). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 25: 585-621. doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6. PMID: 13905658.
26. Hu H, Zhang G, Chen T, Liu Y, Meng L, Holmdahl R et al. (2025, May 30). Immunosenescence in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 24(6): 103805. Epub 2025 Mar 23. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103805. PMID: 40132774.
27. Huang W, Hickson LJ, Eirin A, Kirkland JL, Lerman LO. (2022, Oct). Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol*. 18(10): 611-627. Epub 2022 Aug 3. doi: 10.1038/s41581-022-00601-z. PMID: 35922662; PMCID: PMC9362342.
28. Huang Z, You X, Chen L, Du Y, Brodeur K, Wang Q et al. (2022). mTORC1 Drives the Spectrum of Pathology in Systemic JIA and Macrophage Activation Syndrome [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 74 (suppl 9). Presented at: ACR Convergence 2022; Nov 12; Philadelphia, PA. Abstract 0004.
29. Kamat P, Macaluso N, Li Y, Agrawal A, Winston A, Pan L et al. (2025, Apr 25). Single-cell morphology encodes functional subtypes of senescence in aging human dermal fibroblasts. *Sci Adv*. 11(17): eads1875. Epub 2025 Apr 25. doi: 10.1126/sciadv.ads1875. PMID: 40279419; PMCID: PMC12024660.
30. Karras A, Lioulios G, Kantartzi K, Fylaktou A, Panagoutsos S, Stangou M. (2025, Aug 24). Measuring the Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Biomedicines*. 13(9): 2062. doi: 10.3390/biomedicines13092062. PMID: 41007626; PMCID: PMC12467123.
31. Khatri R, Banerjee A, Khargekar N, Athalye S, Rai K, Rajadhyaksha A et al. (2025, Oct 8). Unravelling the connection between interferons and systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 23(1): 543. doi: 10.1186/s12916-025-04318-1. PMID: 41063268; PMCID: PMC12506321.
32. Klepacki H, Kowalczyk K, Łepkowska N, Hermanowicz JM. (2025, Jun 20). Molecular Regulation of SASP in Cellular Senescence: Therapeutic Implications and Translational Challenges. *Cells*. 14(13): 942. doi: 10.3390/cells14130942. PMID: 40643463; PMCID: PMC12248485.
33. Kowald A, Passos JF, Kirkwood TBL. (2020, Dec). On the evolution of cellular senescence. *Aging Cell*. 19(12): e13270. Epub 2020 Nov 9. doi: 10.1111/ace1.13270. PMID: 33166065; PMCID: PMC7744960.
34. Kozlova DI, Rybakov AV, Yureva KA, Khizha VV, Sorokina LS et al. (2024). Specific Features of Juvenile Idiopathic Arthritis Patients' Cytokine Profile. *Biomedicines*. 12: 135. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010135>.
35. Krawetz RJ, Affan A, Leonard C, Veeramreddy DN, Fichadiya A, Martin L et al. (2022, Oct 3). Synovial fluid mesenchymal pro-

- genitor cells from patients with juvenile idiopathic arthritis demonstrate limited self-renewal and chondrogenesis. *Sci Rep*. 12(1): 16530. doi: 10.1038/s41598-022-21014-w.
36. Lawrence M, Goyal A, Pathak S, Ganguly P. (2024, Jun 28). Cellular Senescence and Inflammaging in the Bone: Pathways, Genetics, Anti-Aging Strategies and Interventions. *Int J Mol Sci*. 25(13): 7411. doi: 10.3390/ijms25137411.
37. Liu Y, Tu Z, Zhang X, Du K, Xie Z, Lin Z. (2022, Sep 5). Pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A review. *Front Cell Dev Biol*. 10: 998328. doi: 10.3389/fcell.2022.998328. PMID: 36133921; PMCID: PMC9484581.
38. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L et al. (2023, May 13). Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 8(1): 200. doi: 10.1038/s41392-023-01451-2. PMID: 37179335; PMCID: PMC10182360.
39. Lomholt S, Pedersen MJ, Glerup M, Kragstrup TW. (2023, Feb). Synovial fibroblasts in juvenile idiopathic arthritis: A scoping review. *Semin Arthritis Rheum*. 58: 152159. Epub 2022 Dec 24. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152159. PMID: 36592581.
40. Lopes-Paciencia S, Ferbeyre G. (2025, Aug). Increased chromatin accessibility underpins senescence. *FEBS J*. 292(16): 4112-4132. Epub 2025 May 19. doi: 10.1111/febs.70136. PMID: 40387486.
41. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. (2023, Jan 19). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 186(2): 243-278. Epub 2023 Jan 3. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001. PMID: 36599349.
42. Macaubas C, Wong E, Zhang Y, Nguyen KD, Lee J, Milojevic D et al. (2016, Feb). Altered signaling in systemic juvenile idiopathic arthritis monocytes. *Clin Immunol*. 163: 66-74. Epub 2015 Dec 31. doi: 10.1016/j.clim.2015.12.011. PMID: 26747737; PMCID: PMC4753112.
43. Mahmud S, Pitcher LE, Torbenson E, Robbins PD, Zhang L, Dong X. (2024, Aug). Developing transcriptomic signatures as a biomarker of cellular senescence. *Ageing Res Rev*. 99: 102403. Epub 2024 Jul 2. doi: 10.1016/j.arr.2024.102403. PMID: 38964507; PMCID: PMC11338099.
44. Makhlof Y, Ayed HB, Miladi S, Boussaa H, Abdelghani KB et al. (2025, May 28). Effect of biologic treatments on growth in children with juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *PLoS One*. 20(5): e0324440. doi: 10.1371/journal.pone.0324440. PMID: 40435201; PMCID: PMC12118834.
45. Mayerl C, Prelog M. (2012, Mar). Immunosenescence and juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 11(5): 297-300. Epub 2010 Feb 19. doi: 10.1016/j.autrev.2010.02.015. PMID: 20172056.
46. Michailidou D, Gartshteyn Y, Askanase AD, Perl A. (2025, Nov 28). The role of mTOR signaling pathway in systemic lupus erythematosus and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 24(11): 103910. Epub 2025 Aug 12. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103910. PMID: 40812528.
47. Mitchell D, Shireman J, Sierra Potchanant EA, Lara-Velazquez M, Dey M. (2021, Aug 13). Neuroinflammation in Autoimmune Disease and Primary Brain Tumors: The Quest for Striking the Right Balance. *Front Cell Neurosci*. 15: 716947. doi: 10.3389/fnecel.2021.716947. PMID: 34483843; PMCID: PMC8414998.
48. Mittal R, Saavedra D, Mittal M, Lemos JRN, Hirani K. (2025, Sep 30). Inflammasome activation and accelerated immune aging in autoimmune disorders. *Front Aging*. 6: 1688060. doi: 10.3389/fragi.2025.1688060. PMID: 41089406; PMCID: PMC12517589.
49. Mrabti C, Yang N, Desdín-Micó G, Alonso-Calleja A, Vilchez-Acosta A, Pico S et al. (2024, Jul). Loss of H3K9 trimethylation leads to premature aging. *bioRxiv* [Preprint]. 24: 2024.07.24.604929. doi: 10.1101/2024.07.24.604929. PMID: 39091811; PMCID: PMC11291141.
50. Nadeem J, Sultana R, Parveen A, Kim SY. (2025, Mar 11). Recent Advances in Anti-Aging Therapeutic Strategies Targeting DNA Damage Response and Senescence-Associated Secretory Phenotype-Linked Signaling Cascade. *Cell Biochem Funct*. 43(2): e70046. doi: 10.1002/cbf.70046.
51. Nunes-Oliveira AC, Tempaku PF, Tufik S, Oliveira AC, D'Almeida V. (2024, Oct). Cellular senescence and sleep in childhood and adolescence: A scoping review focusing on sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 122: 134-140. doi: 10.1016/j.sleep.2024.08.012.
52. Oizumi T, Suzuki T, Kobayashi J, Nakamura AJ. (2024, Mar 15). Senescence-Associated Heterochromatin Foci Suppress  $\gamma$ -H2AX Focus Formation Induced by Radiation Exposure. *Int J Mol Sci*. 25(6): 3355. doi: 10.3390/ijms25063355. PMID: 38542327; PMCID: PMC10969922.
53. Olan I, Handa T, Narita M. (2023, Aug). Beyond SAHF: An integrative view of chromatin compartmentalization during senescence. *Curr Opin Cell Biol*. 83: 102206. Epub 2023 Jul 12. doi: 10.1016/j.ccb.2023.102206. PMID: 37451177.
54. Prabhu KS, Kuttikrishnan S, Ahmad N, Habeeba U, Mariyam Z, Suleman M et al. (2024, Jun). H2AX: A key player in DNA damage response and a promising target for cancer therapy. *Biomed Pharmacother*. 175: 116663. Epub 2024 Apr 30. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116663. PMID: 38688170.
55. Prelog M, Schwarzenbrunner N, Sailer-Höck M, Kern H, Klein-Franke A, Ausserlechner MJ, et al. (2008). Premature aging of the immune system in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 58(7): 2153-2162. doi: 10.1002/art.23599.
56. Ramos ELP, Sousa Neto IV, Pinto AP, Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR et al. (2025, Aug). Mechanisms underlying the interplay between autophagy and the inflammasome in age-related diseases: Implications for exercise immunology. *Ageing Res Rev*. 110: 102821. doi: 10.1016/j.arr.2025.102821.
57. Rayego-Mateos S, Campillo S, Rodrigues-Diez R, Tejera-Muñoz A, Marques-Exposito L, Oliveros-Adrados G et al. (2021, Aug 27). Interplay between extracellular matrix components and cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *Clin Sci (Lond)*. 135(16): 1999-2029. doi: 10.1042/CS20201016.
58. Richter P, Macovei LA, Mihai IR, Cardoneanu A, Burlui MA, Rezus E. (2023, Sep 22). Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus-Focus on TNF- $\alpha$  and IL-17. *Int J Mol Sci*. 24(19): 14413. doi: 10.3390/ijms241914413. PMID: 37833861; PMCID: PMC10572174.
59. Richter P, Rezus C, Burlui AM, Schreiner TG, Rezus E. (2025, Oct 9). Serum Interleukin-6 in Systemic Lupus Erythematosus: Insights into Immune Dysregulation, Disease Activity, and Clinical Manifestations. *Cells*. 14(19): 1568. doi: 10.3390/cells14191568. PMID: 41090795; PMCID: PMC12523434.
60. Riessland M (ed.). (2021). *Cellular Senescence in Health, Disease and Aging: Blessing or Curse?* Basel: MDPI: 112. doi: 10.3390/books978-3-0365-2176-3.
61. Saito Y, Miyajima M, Yamamoto S, Sato T, Miura N et al. (2021, Nov 3). Accumulation of Senescent Neural Cells in Murine Lupus With Depression-Like Behavior. *Front Immunol*. 12: 692321. doi: 10.3389/fimmu.2021.692321. PMID: 34804003; PMCID: PMC8597709.
62. Shishov M, Weiss PF, Levy DM, Chang JC, Angeles-Han ST, Ogbu EA et al. (2025, May). 25 Years of Biologics for the Treatment of Pediatric Rheumatic Disease: Advances in Prognosis and Ongoing Challenges. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 77(5): 573-583. Epub 2025 Jan 30. doi: 10.1002/acr.25482. PMID: 39651592.
63. Simonini G, Antón J, Horneff G, Berard R, Belot A. (2025, Nov). Improving care for children with juvenile idiopathic arthritis: the role of IL-6 inhibitors in a patient-centered approach. *Expert Opin Biol Ther*. 25(11): 1193-1211. Epub 2025 Nov 2. doi: 10.1080/14712598.2025.2577752. PMID: 41108064.
64. Smolewska E, Cebula B, Brózik H, Stańczyk J. (2008, Jul-Aug). Relationship between impaired apoptosis of lymphocytes and distribution of dendritic cells in peripheral blood and synovial fluid of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 56(4): 283-9. Epub 2008 Jul 29. doi: 10.1007/s00005-008-0030-5. PMID: 18726149; PMCID: PMC2778712.
65. Smolewska E, Stanczyk J, Robak T, Smolewski P. (2006, Aug). Inhibited apoptosis of synovial fluid lymphocytes in children with juvenile idiopathic arthritis is associated with increased expression of myeloid cell leukemia 1 and XIAP proteins. *J Rheumatol*. 33(8): 1684-1690. PMID: 16881124.

66. Solier S, Pommier Y. (2014, Jun). The nuclear  $\gamma$ -H2AX apoptotic ring: implications for cancers and autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci.* 71(12): 2289-97. doi: 10.1007/s00018-013-1555-2.
67. Song P, An J, Zou MH. (2020, Mar 10). Immune Clearance of Senescent Cells to Combat Ageing and Chronic Diseases. *Cells.* 9(3): 671. doi: 10.3390/cells9030671. PMID: 32164335; PMCID: PMC7140645.
68. Song X, Liang H, Nan F, Chen W, Li J, He L et al. (2025, Jun 16). Autoimmune Diseases: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Targets. *MedComm* (2020). 6(7): e70262. doi: 10.1002/mco2.70262. PMID: 40529617; PMCID: PMC12171081.
69. Srivastava S, Macaubas C, Deshpande C, Alexander HC, Chang SY, Sun Y et al. (2010, Aug). Monocytes are resistant to apoptosis in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 136(2): 257-268. Epub 2010 May 11. doi: 10.1016/j.clim.2010.04.003. PMID: 20462799; PMCID: PMC2902595.
70. Swarnkar G, Semenkovich NP, Arra M, Mims DK, Naqvi SK, Peterson T et al. (2024, Feb 13). DNA hypomethylation ameliorates erosive inflammatory arthritis by modulating interferon regulatory factor-8. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 121(7): e2310264121. Epub 2024 Feb 6. doi: 10.1073/pnas.2310264121. PMID: 38319963; PMCID: PMC10873594.
71. Tan Q, Huang W, Zheng Y, Li M, Tao Y, Yu S. (2024, Feb 25). Unveiling the nexus: Decoding interactions between regulated cell death and systemic lupus erythematosus pathogenesis for innovative therapeutic avenues. *Front Immunol.* 15: 1358241. doi: 10.3389/fimmu.2024.1358241.
72. Tang Y, Tao H, Gong Y, Chen F, Li C, Yang X. (2019, Jul). Changes of Serum IL-6, IL-17, and Complement in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Interferon Cytokine Res.* 39(7): 410-415. Epub 2019 Jun 7. doi: 10.1089/jir.2018.0169. PMID: 31173544
73. Tilman G, Bouzin C, Aydin S, Tamirou F, Galant C, Coulie PG et al. (2021, Oct). High p16INK4a, a marker of cellular senescence, is associated with renal injury, impairment and outcome in lupus nephritis. *RMD Open.* 7(3): e001844. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001844. PMID: 34686545; PMCID: PMC8543753.
74. Tilman G, Dupré E, Watteyne L, Baert CA, Nolf D, Benhaddi F et al. (2023, Oct). p16Ink4a, a marker of cellular senescence, is associated with renal disease in the B6.NZMSle1/Sle2/Sle3 mouse model of lupus. *Lupus Sci Med.* 10(2): e001010. doi: 10.1136/lupus-2023-001010. PMID: 37899089; PMCID: PMC10619045.
75. Tossetta G, Fantone S, Compagnucci P, Marziani D, Montanari E, Neri M et al. (2024, Nov).  $\gamma$ -H2AX: A useful tool to detect DNA damage in sudden cardiac death heart tissues, an experimental study. *Legal Med.* 71: 102488. doi: 10.1016/j.legalmed.2024.102488.
76. Vandenhaute J, Avau A, Filtjens J, Malengier-Devlies B, Imbrechts M, Van den Berghe N et al. (2019, Dec 15). Regulatory Role for NK Cells in a Mouse Model of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Immunol.* 203(12): 3339-3348. Epub 2019 Nov 1. doi: 10.4049/jimmunol.1900510. PMID: 31676671.
77. Varela-Eirín M, Demaria R. (2022, May 23). Cellular senescence. *Curr Biol.* 32(10): R448-R452. doi: 10.1016/j.cub.2022.03.011.
78. Varthaliti A, Lygizos V, Fanaki M, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Pappa K et al. (2025). The Role of IL-6 and TNF- $\alpha$  as Early Biomarkers in the Prediction and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Biomedicines.* 13: 1627. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13071627>.
79. Ventura I, Meira-Blanco GC, Legidos-García ME, Pérez-Berméjo M, Murillo-Llorente MT. (2024, Feb 28). Is There a Link between the Molecular Basis of Juvenile Idiopathic Arthritis and Autoimmune Diseases? Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 25(5): 2803. doi: 10.3390/ijms25052803. PMID: 38474052; PMCID: PMC10931547.
80. Wagner KD, Wagner N. (2022, Jun 19). The Senescence Markers p16INK4A, p14ARF/p19ARF, and p21 in Organ Development and Homeostasis. *Cells.* 11(12): 1966. doi: 10.3390/cells11121966. PMID: 35741095; PMCID: PMC9221567.
81. Wang H, Banerjee N, Wang G, Firoze Khan M. (2023, Mar 15). Autophagy dysregulation in trichloroethene-mediated inflammation and autoimmune response. *Toxicology.* 487: 153468. Epub 2023 Feb 26. doi: 10.1016/j.tox.2023.153468. PMID: 36849104; PMCID: PMC9998359.
82. Wang L, Zhang H, Chen J, Xue X, Chen Y, Gao T et al. (2025, Jun). Senescence screening of mesenchymal stromal cells by morphology-based deep learning senescence analysis. *Biomed Signal Process Control.* 104: 107549. doi: 10.1016/j.bspc.2025.107549.
83. Wang TW, Nakanishi M. (2025, Mar). Immune surveillance of senescence: potential application to age-related diseases. *Trends Cell Biol.* 35(3): 248-257. doi: 10.1016/j.tcb.2024.11.002.
84. Watson N, Kuppuswamy S, Ledford WL, Sukumari-Ramesh S. (2024, Jul 10). The role of HDAC3 in inflammation: mechanisms and therapeutic implications. *Front Immunol.* 15: 1419685. doi: 10.3389/fimmu.2024.1419685. PMID: 39050859; PMCID: PMC11266039.
85. Wu T, Qin X, Kurepa Z, Kumar KR, Liu K, Kanta H et al. (2007, Aug). Shared signaling networks active in B cells isolated from genetically distinct mouse models of lupus. *J Clin Invest.* 117(8): 2186-2196. doi: 10.1172/JCI30398. PMID: 17641780; PMCID: PMC1913486.
86. Wu Y, Wu Y, Gao Z, Yu W, Zhang L, Zhou F. (2026, Jan 1). Revitalizing T cells: breakthroughs and challenges in overcoming T cell exhaustion. *Sig Transduct Target Ther.* 11(1): 2. doi: 10.1038/s41392-025-02201-y.
87. Yalamanchili P, Lee LY, Bushnell G, Mannion ML, Dave CV, Horton DB. (2025, Apr). Trends in New Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Juvenile Idiopathic Arthritis Among Commercially Insured Children in the United States from 2001 to 2022. *Arthritis Rheumatol.* 77(4): 468-476. Epub 2024 Dec 10. doi: 10.1002/art.43041. PMID: 39435602; PMCID: PMC11936494.
88. Zaripova L, Midgley A, Christmas S, Baildam E, Oldershaw R. (2020). Novel understanding of the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: focus on mesenchymal stem cells impairment, senescence and immunoregulatory function *Ann Rheum Dis.* 79; Suppl 1: 485.
89. Zhao J, Zhao X, Dou ZY, Rong ZH. (2019, Oct). Association between autophagy and systemic juvenile idiopathic arthritis and related mechanism: a preliminary study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 21(10): 966-971. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.003. PMID: 31642428; PMCID: PMC7389724.
90. Zheng L, He S, Wang H, Li J, Liu Y, Liu S. (2024, Feb 27). Targeting Cellular Senescence in Aging and Age-Related Diseases: Challenges, Considerations, and the Emerging Role of Senolytic and Senomorphic Therapies. *Aging Dis.* 15(6): 2554-2594. doi: 10.14336/AD.2024.0206. PMID: 38421832; PMCID: PMC11567261.
91. Żurawek M, Ziółkowska-Suchanek I, Iżykowska K. (2025, Sep 20). Fibrosis in Immune-Mediated and Autoimmune Disorders. *J Clin Med.* 14(18): 6636. doi: 10.3390/jcm14186636. PMID: 41010839; PMCID: PMC12470461.

# Відомості про авторів:

**Абатуров Олександр Євгенович** – д.мед.н., проф., засл. діяч науки і техніки України, зав. каф. педіатрії та медичної генетики ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

**Самсоненко Світлана Володимирівна** – д.філос., доц. каф. педіатрії та медичної генетики ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>.  
Стаття надійшла до редакції 10.03.2026 р., прийнята до друку 12.05.2026 р.