

ЭФФЕКТ АКТИВАЦИИ ТЕЛОМЕРАЗЫ И МОДУЛЯЦИИ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР ХИМИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ РАСТЕНИЙ

**Березуцкий М.А.¹, Дурнова Н.А.¹, Романтеева Ю.В.¹, Шереметьева А.С.¹,
Комарова Е.Э.¹, Матвиенко У.А.¹, Зенина И.В.¹**

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: berezutsky61@mail.ru

В обзоре представлен анализ экспериментальных и отчасти клинических данных по исследованию эффекта активации фермента теломеразы и модуляции длины теломер химическими соединениями и экстрактами растений. Укорочение теломер считается в настоящее время важнейшим фактором, ускоряющим клеточное старение и приводящим к возрастной дисфункции всех тканей и органов. Удлинять теломеры способен фермент теломераза. В связи с этим активация теломеразы и модуляция длины теломер являются потенциальной стратегией в процессе реверсирования старения человека. Исследования были проведены на культурах клеток различных линий, лабораторных животных и, частично, на добровольцах. Результаты показали, что природные фармакологические средства обладают широким набором эффектов: одновременной активации теломеразы и модуляции длины теломер, активации теломеразы без влияния на длину теломер, увеличения длины теломер без активации теломеразы, ингибирования и активации теломеразы одним и тем же соединением в зависимости от дозы. В связи с тем, что активация теломеразы тесно связана с процессами канцерогенеза, в обзоре особое внимание уделяется природным средствам, обладающим бинарным действием – способностью активировать теломеразу и одновременно ингибировать процессы канцерогенеза. Делается вывод, что полученные результаты открывают хорошие перспективы создания новых безопасных антивозрастных препаратов.

Ключевые слова: активация теломеразы, модуляция длины теломер, химические соединения, экстракты растений.

THE EFFECT OF TELOMERASE ACTIVATION AND MODULATION OF TELOMERE LENGTH BY CHEMICAL COMPOUNDS OF PLANTS

**Berezutsky M.A.¹, Durnova N.A.¹, Romanteeva Yu.V.¹, Sheremetyeva A.S.¹, Komarova E.E.¹,
Matvienko U.A.¹, Zenina I.V.¹**

¹FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia», Saratov, e-mail: berezutsky61@mail.ru

This review presents an analysis of experimental and partly clinical data on the study of the effect of telomerase enzyme activation and telomere length modulation by chemical compounds and extracts of plants. Telomere shortening is now considered to be the most important factor accelerating cellular aging and leading to age-related dysfunction of all tissues and organs. The telomerase enzyme is able to elongate telomeres. Therefore, telomerase activation and modulation of telomere length is a potential strategy in the process of human aging reversal. The studies have been carried out on cell cultures of various cell lines, laboratory animals and, in part, on volunteers. The results showed that natural pharmacological agents have a wide range of effects: simultaneous activation of telomerase and modulation of telomere length, activation of telomerase without affecting telomere length, increasing telomere length without activating telomerase, and inhibition and activation of telomerase by the same compound in a dose-dependent manner. Since telomerase activation is closely connected with the processes of carcinogenesis, special attention in this review is paid to natural remedies with a binary effect- the ability to activate telomerase and inhibit carcinogenesis at the same time. It is concluded that the results open up good prospects for design and development of new safe anti-aging medicines.

Keywords: telomerase activation, telomere length modulation, chemical compounds, plant extracts.

В последние десятилетия значительно возрос интерес к работам в области реверсирования процессов старения человека и создания эффективных антивозрастных препаратов [1]. Народная медицина на протяжении нескольких тысячелетий занималась

поиском и проверкой на медицинской практике лекарственных растений, замедляющих процессы старения. К настоящему времени у ряда растений, применяемых в народной медицине, экспериментально установлено наличие различных антивозрастных эффектов, а на основе отдельных видов созданы уникальные препараты, влияющие на процессы старения. В частности, не только лабораторные, но и клинические исследования подтвердили наличие у некоторых сборов традиционной китайской медицины свойств более эффективно, чем применяемые в настоящее время препараты, воздействовать на протекание таких неизлечимых возрастных нейродегенеративных заболеваний, как болезни Альцгеймера и Паркинсона [2]. Хорошие перспективы в разработке методов терапии этих сенильных нейродегенеративных заболеваний показали химические соединения, содержащиеся в истоде тонколистной (*Polygala tenuifolia* Willd.) [3] и орхидее гастродии высокой (*Gastrodia elata* Blume) [4]. Однако еще десятки лекарственных растений традиционной медицины могут рассматриваться в качестве кандидатов, на основе которых будут созданы новые эффективные антивозрастные препараты.

Такие важнейшие процессы функционирования клеток, как их способность делиться, дифференцироваться и регенерировать, во многом определяются длиной концевых участков хромосом – теломер, которые обеспечивают их целостность и стабильность. В большинстве нормальных клеток теломеры становятся короче с каждым клеточным делением на 50–200 пар нуклеотидов из-за проблемы репликации концов, что в итоге приводит к необратимой остановке клеточного цикла [5]. Укорочение теломер считается в настоящее время важнейшим фактором, ускоряющим клеточное старение и приводящим к возрастной дисфункции всех тканей и органов. Исследования показали, что короткая длина теломер тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом, раком, артритом, остеопорозом, катарактой, диабетом 2-го типа, психическими заболеваниями и деменцией [6]. Имеются интересные данные о связи употребления наркотиков и укорочения теломер [7]. Установлено также, что от длины теломер зависят сложность и эффективность лечения некоторых возрастных заболеваний, в частности возрастной макулярной дегенерации [8]. В связи с этим изучение процессов модуляции длины теломер представляет большой теоретический и практический интерес для исследователей различных областей биологии и медицины, в первую очередь таких, как геронтология и онкология.

Удлинять теломеры способен фермент теломеразы – специализированный рибонуклеопротеиновый комплекс, важнейшим компонентом которого является теломеразная обратная транскриптаза человека (hTERT), катализирующая синтез новых теломерных повторов на основе шаблона РНК. Установлено также, что hTERT выполняет многие нетеломерные функции, которые тоже непосредственно связаны с процессами старения

клеток: защищает митохондриальную ДНК, увеличивает мембранный потенциал митохондрий, снижает уровень АФК, ингибирует индукцию апоптоза. Показано, что теломеразная обратная транскриптаза увеличивает пролиферативный потенциал стволовых клеток независимо от его функции удлинения теломер [9]. Активность теломеразы является высокой на ранних стадиях внутриутробного развития человека и значительно ограничена в большинстве нормальных клеток взрослого человека, кроме мужских половых клеток и активированных лейкоцитов [10]. Экспериментально установлено, что повышение активности теломеразы можно индуцировать с помощью ряда экзогенных химических соединений, как синтетических, так и природного происхождения [11]. В связи с этим активация теломеразы и модуляция длины теломер являются потенциальной стратегией в процессе реверсирования старения человека. Однако теломераза и уровень ее экспрессии потенциально тесно связаны с побочными отрицательными эффектами. Известно, что активность теломеразы и особенно ее субъединицы hTERT в раковых клетках в несколько раз выше, чем в нормальных [12].

В предыдущем обзоре [13] мы подробно описывали способность экстракта корня астрагала перепончатого – *Astragalus membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge, его отдельных компонентов (полисахариды, астрагалозид, циклоастрогенол, алкалоиды), а также созданного на их основе препарата ТА-65 (Telomerase activator-65) активировать теломеразу и увеличивать длину теломер. Данный эффект был получен не только в результате большой серии экспериментов на культурах клеток, но и в двух клинических исследованиях. Особенно важно, что экстракт *Astragalus membranaceus*, а также отдельные его компоненты одновременно показали способность вызывать индукцию апоптоза, остановку клеточного цикла, подавление пролиферации, ингибирование миграции, инвазии и ангиогенеза раковых клеток [14]. Полученные результаты делают актуальным поиск других соединений природного происхождения с подобным бинарным действием, а также соединений, способных модулировать длину теломер без увеличения активности теломеразы. Экспериментальные исследования последних лет позволили выявить подобные эффекты у ряда химических соединений, экстрактов и сборов растений.

Эфирные масла

В эксперименте на клетках линии K562 (хроническая миелогенная лейкемия человека) было изучено действие 31 вида эфирных масел, выделенных из различных растений. Клетки подвергали воздействию перекиси водорода, что приводило в отсутствие добавления масел к уменьшению длины теломер примерно на 40%. Параллельно клетки обрабатывались маслами в субтоксической концентрации (0,005%) в течение 48 часов. Результаты показали, что воздействие эфирного масла базилика обыкновенного (*Ocimum basilicum* L.) (содержит 11

компонентов) привело к восстановлению длины теломер примерно на 70% по сравнению с контролем. Особый интерес вызывает тот факт, что данный эффект был связан не с повышением экспрессии гена hTERT, кодирующего каталитическую субъединицу теломеразы, а с подавлением супрессора длины теломер TRF-1 (TERF-1). Таким образом, увеличение длины теломер было достигнуто без увеличения активности теломеразы и связанного с этим повышением риска индуцирования канцерогенеза [15]. Кроме того, эфирное масло базилика обыкновенного обладает подтвержденной противораковой активностью. Оно показало сильный цитотоксический эффект в экспериментах на клеточных линиях рака шейки матки человека (HeLa), эпителиальной карциномы гортани человека (HEp-2), эмбриональных фибробластов мыши (NIH 3T3) [16], инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека (MCF-7), аденокарциномы молочной железы человека (MDA-MB-231) и глиобластомы человека (U-87 MG) [17].

Полисахариды

Полисахариды дягиля китайского (*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels), который применяется в Китае не только как лекарственное, но и как пищевое растение, исследовали на мышах, которых подвергли рентгеновскому облучению. Это приводило к уменьшению длины теломер (определяли при помощи саузерн-блоттинга) и снижению активности теломеразы (определяли при помощи TRAP-PCR) в гемопоэтических стволовых клетках. Пероральное введение во время облучения полисахаридов значительно ингибировало уменьшение длины теломер и повышало активность теломеразы [18]. При этом полисахариды данного растения в других экспериментах индуцировали апоптоз клеток рака молочной железы [19].

В эксперименте на мышах с моделью подострого старения, которая была индуцирована введением D-галактозы, полисахариды цистанхе пустынного (*Cistanche deserticola* Y.C. Ma) достоверно повысили активность теломеразы в клетках сердца и головного мозга [20]. Водный экстракт этого растения, богатый полисахаридами, оказался эффективен в профилактике колоректального рака [21]. Полисахариды другого паразитического растения – цинномория джунгарского (*Synnotrium songaricum* Ruprecht) в сходных по методике экспериментах, где модель старения создавалась при помощи введения D-галактозы, значительно повысили активность теломеразы в клетках семенников [22], а также увеличили длину теломер (определяли методом гибридизации и хемилюминесценции) в клетках крови и мозга мышей [23].

Флавоноиды

Флавоноиды горянки коротконогой (*Epimedium brevicornu* Maxim.) в эксперименте на эмбриональных диплоидных фибробластических клетках легких человека (2BS) проявили способность удлинять теломеры (определяли при помощи метода саузерн-блоттинга

теломерных рестрикционных фрагментов), но при этом не вызывали активации теломеразы (определяли методом TRAP) [24]. Сумма флавоноидов молочая приземистого (*Euphorbia humifusa* Wild.) при воздействии на клетки половых органов и мозга старых мышей вызвала активизацию в них теломеразы [25], а пренилированный халкон – паратокарпин E, выделенный из этого растения, продемонстрировал значительную цитотоксичность (IC₅₀ при 19,6 мМ) в отношении клеток линии MCF-7 (инвазивная аденокарцинома протоков молочной железы человека) [26].

Интересно, что у некоторых соединений данной группы конечный эффект зависит от концентрации вещества. Примером является изофлавоон генистеин, содержащийся во многих представителях семейства бобовых и других растениях. Высокие концентрации этого соединения блокируют активность теломеразы, а низкие, наоборот, повышают. В частности, в эксперименте на клетках рака предстательной железы человека линий DU-145 и LNCaP низкие и физиологически достижимые концентрации генистеина – 0,5 и 1 мкМ – повышали активность теломеразы примерно в 1,5 раза, а при концентрациях 10–100 мкМ она значительно снижалась. Повышение активности теломеразы в данном эксперименте не влияло на длину теломер [27].

Другие соединения

В группе тритерпеновых гликозидов выраженное влияние на теломеразу и длину теломер оказывает гинзенозид Rg1, содержащийся в корнях женьшеня настоящего (*Panax ginseng* С.А. Меу.). В двух экспериментах на клетках фибробластов человека, искусственное старение которых было вызвано обработкой трет-Бутилгидропероксидом [28] и 8-метоксипсораленом совместно с воздействием ультрафиолета [29], предварительная обработка гинзенозидом Rg1 приводила к активации теломеразы и замедлению укорочения теломер.

Фракция тритерпенов, выделенная из центеллы азиатской (*Centella asiatica* (L.) Urb.), увеличила активность теломеразы (измеряли с помощью набора PCR-ELISA (Sigma-Aldrich)) в мононуклеарных клетках периферической крови человека в 8,8 раза по сравнению с необработанными клетками. Интересно, что это оказалось значительно выше подобных показателей, полученных в данном эксперименте, у препарата «ТА-65», о котором мы упоминали во введении [30]. Экстракт этого растения ингибировал на 50% укорочение теломер в культуре клеток млекопитающих линий НЕК293 и 3Т3L1 по сравнению с контролем, а также увеличил среднюю продолжительность жизни самцов *Drosophila melanogaster* на 23,9%, а самок – на 12,6%. В эксперименте на клетках рака легкого человека линии А549 тритерпеноиды из центеллы азиатской – азиатиковая кислота, мадекасская

кислота и азиатикозид – в нетоксических концентрациях ингибировали индуцированную ионизирующим излучением миграцию и инвазию клеток [31].

Экстракты лекарственных растений

В ряде работ приводятся сведения лишь по экстрактам растений; при этом пока не установлены группа веществ или конкретное соединение из их состава, непосредственно отвечающие за выявленные эффекты. Экстракт корней цинанхума Бунге (*Cynanchum bungei* Desne.) значительно увеличил активность теломеразы в клетках мышей с моделью старения, индуцированного введением D-галактозы [32], а два эписмера из этого растения – цинанбунгейгенины С и D – являются перспективными соединениями при лечении медуллобластомы и других Hh-зависимых злокачественных новообразований [33]. Экстракт корневища купены сибирской (*Polygonatum sibiricum* Delar. ex Redoute) повысил активность теломеразы в клетках гонад и мозга мышей с моделью искусственного старения [34]. При этом полисахариды, содержащиеся в большом количестве в экстракте этого растения, ингибировали процессы канцерогенеза в экспериментах на клетках линии RAW264.7 [35]. В исследовании *in vitro* на клетках линии HeLa экстракт корней витании снотворной (*Withania somnifera* (L.) Dunal) в концентрации 10–50 мг / мл повысил активность теломеразы на 45% [36]. Корни витании снотворной при этом считаются одним из лучших природных средств для профилактики и лечения различных форм рака; причем при терапии рака предстательной железы и легких хороший эффект отмечается даже на поздних стадиях. Экстракт плодов терминалии хебула (*Terminalia chebula* Retz.) в эксперименте на клетках линии HEK-N/F показал эффект ингибирования процесса укорочения теломер. В частности, не обработанные экстрактом клетки в процессе культивирования уменьшили теломеры с 12,0 тыс. пар нуклеотидов до 7,9 тыс. пар, а в клетках, которые непрерывно обрабатывали экстрактом, теломеры уменьшились лишь до 9,6 тыс. пар [37]. Экспериментальные исследования показали, что экстракт плодов этого растения обладает антиканцерогенной активностью при карциноме [38], раке толстой кишки [39], груди, предстательной железы [40] и др.

Значительного увеличения средней длины теломер (28 кр по сравнению с 22 кр в контрольной группе ($p < 0,05$)) удалось добиться при использовании экстракта травы портулака огородного (*Portulaca oleracea* L.) при введении дозы 10 мг/кг в день самцам мышей 3-месячного возраста; активность теломеразы также была увеличена ($p < 0,05$) [41]. Экстракт стеблей ункарии китайской (*Uncaria sinensis* (Oliv.) Navil.) ингибировал возрастное укорочение теломер у клеток линии HEK-N/F; при этом непрерывное введение данного экстракта в дозе 3 мкг/мл привело к увеличению продолжительности жизни этих клеток в культуре на 201% [42]. Экстракт листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.) в дозе 25

мг/л значительно ($p < 0,05$) увеличил активность теломеразы в эндотелиальных клетках-предшественниках через сигнальный путь PI3k/Akt [43].

Сборы лекарственных растений

Были получены данные по сбору, применяемому в традиционной китайской медицине, – «Qilianshupi» (4 компонента). Исследования проводились на крысах линии Wistar, которым была создана модель хронического атрофического гастрита, считающегося предраковым заболеванием желудочно-кишечного тракта. Это привело к уменьшению средней длины теломер в клетках слизистой оболочки желудка (определяли методом гибридизации и хемилюминесценции) на 10 kbp и сильному повышению активности теломеразы (измеряли с помощью набора Telo TAGGG Telomerase PCR ELISA PLUS (Roche)) по сравнению с нормальной группой. В группе, которая при этом получала высокую дозу сбора (2 г/мл) в течение 15 недель, было отмечено сильное ингибирование укорочения теломер; оно составило всего 2 kbp по сравнению с нормальной группой. Активность теломеразы при этом была снижена и незначительно отличалась от показателей нормальной группы [44].

Особый интерес представляют клинические исследования индийского омолаживающего сбора «Amalaki Rasayana» (3 компонента). Для исследования были выбраны 116 здоровых, некурящих и не употребляющих алкоголь мужчин-добровольцев в возрасте от 45 до 60 лет. Они принимали «Amalaki Rasayana» по 45 г раз в день на протяжении 45 дней. На 0-й, 45-й и 90-й день в мононуклеарных клетках периферической крови анализировали активность теломеразы (метод TRAP) и длину теломер (количественный ПЦР-метод). Результаты показали значительное увеличение ($p < 0,001$) активности теломеразы по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Наибольшее увеличение наблюдалось у людей в возрасте 45–52 года. При этом не было зафиксировано изменения длины теломер, что, по мнению авторов исследования [45], может быть связано с коротким периодом наблюдения (90 дней), в то время как данный состав следует применять в течение длительного периода времени.

Заключение

Таким образом, эксперименты на культурах клеток, лабораторных животных и отдельные клинические исследования позволили выявить значительное число химических соединений, а также экстрактов и сборов растений, которые обладают свойствами влиять на активность теломеразы и длину теломер. Интересно, что при этом они продемонстрировали широкий и разнообразный спектр эффектов: одновременной активации теломеразы и модуляции длины теломер, активации теломеразы без влияния на длину теломер, увеличения длины теломер без активации теломеразы, ингибирования и активации теломеразы одним и тем же соединением в зависимости от дозы. Важно, что многие из этих средств показали

различные эффекты ингибирования процессов канцерогенеза. Подобное бинарное действие природных соединений делает возможным использование природных модуляторов теломеразы в различных областях медицины и, в частности, открывает перспективы создания новых безопасных антивозрастных препаратов для улучшения качества и продолжительности жизни человека.

Список литературы

1. Gu C., Yang X., Huang L. Cistanches Herba: A Neuropharmacology Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2016. vol. 7. P. 289. DOI: 10.3389/fphar.2016.00289.
2. Березуцкий М.А., Дурнова Н.А., Андропова Т.А., Синичкина О.В. Болезнь Альцгеймера: экспериментальные и клинические исследования нейробиологических эффектов природных фармакологических средств китайской медицины (обзор литературы) // *Успехи геронтологии*. 2020. Т. 33. № 2. С. 273-281. DOI: 10.34922/АЕ.2020.33.2.008.
3. Березуцкий М.А., Дурнова Н.А., Сигарёва Л.Е. Нейробиологические эффекты тенуигенина и перспективы его применения в терапии болезней Альцгеймера и Паркинсона (обзор литературы) // *Успехи геронтологии*. 2021. Т. 34. № 2. С. 210-216. DOI: 10.34922/АЕ.2021.34.2.004.
4. Березуцкий М.А., Дурнова Н.А., Романтеева Ю.В. Нейробиологические эффекты гастродина и возможности его использования в неврологии и психиатрии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122. № 8. С. 27-34. DOI: 10.17116/jnevro202212208127.
5. De Lange T. Shelterin-Mediated Telomere Protection. *Annual Review of Genetics*. 2018. vol. 52. P. 223–247. DOI: 10.1146/annurev-genet-032918-021921.
6. Willeit P., Raschenberger J., Heydon E.E., Tsimikas S., Haun M., Mayr A., Weger S., Witztum J.L., Butterworth A.S., Willeit J., Kronenberg F., Kiechl S. Leucocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: new prospective cohort study and literature-based meta-analysis. *PLoS One*. 2014. vol. 9. № 11. P. e112483. DOI: 10.1371/journal.pone.0112483.
7. Vakonaki E., Tzatzarakis M., Tsiminikaki K., Nathena D., Fragkiadaki P., Kalliantasi K., Kanaki K., Vaki G., Plaitis S., Tsoukalas D., Alegakis A., Spandidos D.A., Tsatsakis A. Effect of chronic and heavy drug abuse on biological aging. *World Academy of Sciences Journal*. 2019. vol. 1. P. 67-73. DOI: 0.3892/wasj.2019.7.
8. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Никулич И.Ф., Девяткин В.А., Телегина Д.В., Колосова Н.Г., Кожевникова О.С. Длина теломер лейкоцитов и ответ на антиангиогенную терапию у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной

дегенерацией // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34. № 6. С. 823-830. DOI: 10.34922/AE.2021.34.6.002.

9. Ding D., Zhou J., Wang M., Cong Y.S. Implications of telomere-independent activities of telomerase reverse transcriptase in human cancer. *The FEBS Journal*. 2013. vol. 280. P. 3205–3211. DOI: 10.1111/febs.12258.

10. Shay J.W., Wright W.E. Telomeres and telomerase: Three decades of progress. *Nature Reviews Genetics*. 2019. vol. 20. P. 99–309. DOI: 10.1038/s41576-019-0099-1.

11. Коваленко Н.А., Жданов Д.Д., Коваленко Т.Ф. Возможности и эффекты активации теломеразы // Молекулярная биология. 2013. Т. 47. № 4. С. 544–557. DOI: 10.7868/S0026898413040071.

12. Saretzki G. Extra-telomeric Functions of Human Telomerase: Cancer, Mitochondria and Oxidative Stress. *Current Pharmaceutical Design*. 2014. vol. 20. P. 6386–6403. DOI: 10.2174/1381612820666140630095606.

13. Березуцкий М.А., Дурнова Н.А., Власова Я.А. Экспериментальные и клинические исследования механизмов антивозрастных эффектов химических соединений *Astragalus membranaceus* (обзор литературы) // Успехи геронтологии. 2019. Т. 32. № 5. С. 702-710.

14. Berezutsky M.A., Matvienko U.A., Karetnikova A.Yu., Durnova N.A. Anti-cancer activity of *Astragalus membranaceus* - a review. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2021. vol. 13. no 3. P. 206-215. DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.03.003.

15. Plant J. Effects of Essential Oils on Telomere Length in Human Cells. *Medicinal & Aromatic Plants*. 2016. vol. 5. no 2. P. 1-6. DOI: 10.4172/2167-0412.1000230.

16. Kathirvel P., Ravi S. Chemical composition of the essential oil from basil (*Ocimum basilicum* Linn.) and its in vitro cytotoxicity against HeLa and HEP-2 human cancer cell lines and NIH 3T3 mouse embryonic fibroblasts. *Natural Product Research*. 2012. vol. 26. no 12. P. 1112-1118. DOI: 10.1080/14786419.2010.545357.

17. Aburjai T.A., Mansi K., Azzam H. Chemical Compositions and Anticancer Potential of Essential Oil from Greenhouse-cultivated *Ocimum basilicum* Leaves. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020. vol. 82. no 1. P. 178-183. DOI:10.36468/pharmaceutical-sciences.637.

18. Zhang X.P., Liu J., Xu C.Y., Wei Q., Li J., Wang L., Wang J.-W., Wang Y.-P. Effect of *Angelica sinensis* polysaccharide on expression of telomere, telomerase and P53 in mice aging hematopoietic stem cells. *China Journal of Chinese Materia Medica*. 2013. vol. 38. no 14. P. 2354-2358.

19. Zhou W.-J., Wang S., Hu Z., Zhou Z.-Y., Song C.-J. *Angelica sinensis* polysaccharides promotes apoptosis in human breast cancer cells via CREB-regulated caspase-3 activation.

Biochemical and Biophysical Research Communications. 2015. vol. 467. no 3. P. 562-569. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.145.

20. Zhang H.-Q., Li Y., Song Y.-Y. Effect of polysaccharides of *Cistanche deserticola* on immune cells and telomerase activity in aging mice. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences. 2011. vol. 46. no 14. P. 1081-1083.

21. Jia Y., Guan Q., Guo Y., Du C. Reduction of Inflammatory Hyperplasia in the Intestine in Colon Cancer-prone Mice by Water-extract of *Cistanche deserticola*. Phytotherapy Research. 2012. vol. 26. no 6. P. 812-819. DOI: 10.1002/ptr.3637.

22. Ma L. J., Chen G. L., Jia H. Y. Xie J. Anti-senescence effect of *Cynomorium songaricum* polysaccharide on D-galactose-induced aging mice. Chinese Journal of Hospital Pharmacy. 2009. vol. 14. P. 1186-1189.

23. Ma L., Chen G., Nie L., Ai M. Effect of *Cynomorium songaricum* polysaccharide on telomere length in blood and brain of D-galactose-induced senescence mice. China Journal of Chinese Materia Medica. 2009. vol. 34. no 10. P. 1257-1260.

24. Hu Z.W., Shen Z.Y., Huang J.H. Experimental study on effect of epimedium flavonoids in protecting telomere length of senescence cells HU. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine. 2004. vol. 24. no 12. P. 1094-1097.

25. Cao R.Z., Wei Y.C., Zhang G.W., Sun, L.J. Effect of total flavonoids of herba euphorbiae humifusae on the expression of telomerase activity in aged mice. West China Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011. vol. 2. P. 189–190.

26. Gao S., Sun D., Wang G., Zhang J., Jiang Y., Li G., Zhang K., Wang L., Huang J., Chen L. Growth inhibitory effect of paratocarpin E, a prenylated chalcone isolated from *Euphorbia humifusa* Wild., by induction of autophagy and apoptosis in human breast cancer cells. Bioorganic Chemistry. 2016. vol. 69. P. 121-128. DOI: 10.1016/j.bioorg.2016.10.005.

27. Chau M.N., El Touny L.H., Jagadeesh S., Banerjee P.P. Physiologically achievable concentrations of genistein enhance telomerase activity in prostate cancer cells via the activation of STAT3. Carcinogenesis. 2007. vol. 28. no 11. P. 2282–2290. DOI: 10.1093/carcin/bgm148.

28. Zhao C.H. Roles of telomere and telomerase in the process of ginseno- side Rg1 protection against tert-butyl hydroperoxide-induced senescence in WI-38 cells. Chinese Pharmacological Bulletin. 2005. vol. 21. no 1. P. 61-66.

29. Zhou B.-R., Xu Y., Wu D., Permatasari F., Gao Y.-Y., Luo D. Ginsenoside Rg1 protects human fibroblasts against psoralen- and UVA-induced premature senescence through a telomeric mechanism. Archives of Dermatological Research. 2012. vol. 304. P. 223–228. DOI: 10.1007/s00403-012-1221-9.

30. Tsoukalas D., Fragkiadaki P., Docea A.O. Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. *Molecular Medicine Reports*. 2019. vol. 20. P. 3701-3708. DOI: 10.3892/mmr.2019.10614.
31. Han A.-R., Lee S., Han S., Lee Y.J., Kim J.-B., Seo E.K., Jung C.H. Triterpenoids from the Leaves of *Centella asiatica* Inhibit Ionizing Radiation-Induced Migration and Invasion of Human Lung Cancer Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020. vol. 2020. P. 3683460. DOI: 10.1155/2020/3683460.
32. Zhang S.X., Li X., Yin J.L. Study on antiaging effect of C21 steroidal glycoside from the root of *Cynanchum auriculatum* planted in Jiangsu. *Practical Geriatrics*. 2007. vol. 21. no. 2. P. 104-107.
33. Li X.-J., Zhou L.-F., Gao L.J., Wei Y., Xu S.-F., Chen F.-Y., Huang W.-J., Tan W.-F., Ye Y.-P. Cynanbungeigenin C and D, a pair of novel epimers from *Cynanchum bungei*, suppress hedgehog pathway-dependent medulloblastoma by blocking signaling at the level of Gli. *Cancer Letters*. 2018. vol. 420. P. 195-207. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.005.
34. Li Y.Y., Yang Y., Deng H.B., Hu, X.Q., Chen, L.L. Effect of *Polygonatum sibiricum* on telomerase activity in aging mice tissue. *Central China Medical Journal*. 2002. vol. 31. no 4. P. 225–226.
35. Long T., Liu Z., Shang J., Zhou X., Yu S., Tian H., Bao Y. *Polygonatum sibiricum* polysaccharides play anti-cancer effect through TLR4-MAPK/NF-κB signaling pathways. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018. vol. 111. P. 813-821. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.01.070.
36. Raguraman V., Subramaniam J.R. *Withania somnifera* Root Extract Enhances Telomerase Activity in the Human HeLa Cell Line. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2016. vol. 7. no 4. P. 199-204. DOI: 10.4236/abb.2016.74018.
37. Na M.K., Bae K.H., Kang S.S., Min B.S., Yoo J.K., Kamiryo Y., Senoo Y.-I., Yokoo S., Miwa N. Cytoprotective effect on oxidative stress and inhibitory effect on cellular aging of *Terminalia chebula* fruit. *Phytotherapy Research*. 2004. vol. 18. no 9. P. 737-741. DOI: 10.1002/ptr.1529.
38. Ahuja R., Agrawal N., Mukerjee A. Evaluation of anticancer potential of *Terminalia chebula* Fruits against Ehrlich Ascites Carcinoma induced cancer in mice. *Journal of Scientific and Innovative Research*. 2013. vol. 2. no 3. P. 549-554.
39. Bupesh G., Manikandan E., Thanigaiarul K., Magesh S., Senthilkumar V., Tamilarasan S., Pandian K., Ameenah G.-F., Malik M. Enhanced Antibacterial, Anticancer Activity from *Terminalia chebula* Medicinal Plant Rapid Extract by Phytosynthesis of Silver Nanoparticles Core-shell Structures. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*. 2016. vol. 7. no 1. P. 1-6. DOI: 10.4172/2157-7439.1000355.

40. Saleem A., Husheem M., Härkönen P., Pihlaja K. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of *Terminalia chebula* retz. Fruit. Journal of Ethnopharmacology. 2002. vol. 81. no 3. P. 327-336. DOI: 10.1016/s0378-8741(02)00099-5.
41. Березуцкий М.А., Дурнова Н.А., Шереметьева А.С., Матвиенко У.А., Курчатова М.Н. Экспериментальные исследования геропротекторного и антивозрастного эффектов химических соединений *Portulaca oleracea* L. (обзор литературы) // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34. № 5. С. 715-720. DOI: 10.34922/AE.2021.34.5.007.
42. Na M.K., Kim Y.H., Min B.S., Bae K., Kamiryo Y., Senoo Y.-I., Yokoo S., Miwa N., Song K.S., Seong Y.H. Cytoprotective effect on oxidative stress and inhibitory effect on cellular aging of *Uncaria sinensis* Havil. Journal of Ethnopharmacology. 2004. vol. 95. no 2–3. P. 127-132. DOI: 10.1016/j.jep.2004.06.027.
43. Dong X.X., Hui Z.J., Xiang W.X., Rong Z.F., Jian S., Zhu C.J. Ginkgo Biloba Extract Reduces Endothelial Progenitor-Cell Senescence Through Augmentation of Telomerase Activity. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2007. vol. 49. no 2. P. 111-115. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31802ef519.
44. Zhang Y., Li C., Sun S., Cao Z., Chen J., Hiang H., Song L.. Screening and Identification of Molecular Targets Involved in Preventing Gastric Precancerous Lesions in Chronic Atrophic Gastritis by Qilianshupi Decoction. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019. vol. 2019. P. 5804710. DOI: 10.1155/2019/5804710.
45. Guruprasad K.P., Dash S., Shivakumar M.B., Shetty P.R., Raghu R.S., Shamprasad B.R., Udupi V., Acharya R.V., Vidya P.B., Nayak J., Mana A.E., Moni R., Sankaran M.T., Satyamoorthy K. Influence of Amalaki Rasayana on telomerase activity and telomere length in human blood mononuclear cells. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine. 2017. vol. 8. P. 105-112. DOI: 10.1016/j.jaim.2017.01.007.