

УДК 616.1-06:576.5

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-95-106>

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

СЛЕСАРЕВА Т. А.^{*1,2}, УЧАСОВА Е. Г.¹, ДЫЛЕВА Ю. А.¹, БЕЛИК Е. В.¹, ГРУЗДЕВА О. В.^{1,2}¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

На сегодняшний день активно обсуждается вклад мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в механизм развития таких патологий, как кальцификация клапанов сердца и сосудов. Обусловлено это тем, что образование кальциатов в сердечно-сосудистой системе (ССС) повторяет процесс оссификации, то есть опосредован специфическими костными клетками – остеоцитами. Так как МСК являются клетками-предшественниками, способными к мультилинейной дифференцировке, их рассматривают как источник остеоцитов в ССС. Вопрос о том, какие стимулы активируют программу остеогенеза в МСК, локализующихся в органах ССС, остается открытым. Наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оказывает системное воздействие на организм, так как они способствуют развитию таких патологических процессов, как гипоксия и воспаление, приводящих к ремоделированию ниши МСК и изменению их функции. В данном обзоре систематизированы научные исследования, посвященные влиянию модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ССЗ на морфофункциональные свойства МСК.

Целью данного обзора является систематизация имеющихся знаний о роли модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ССЗ в изменении морфологии и функции МСК.

Функционирование МСК зависит от возраста донора и длительности их культивирования *in vitro* за счет активации процессов клеточного старения. Влияние пола на МСК неоднозначно описано в литературе, однако есть данные об участии эстрогена в регулировании баланса между остеогенной и адипогенной дифференцировкой клеток-предшественников. Наличие таких коморбидных состояний, как гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет, способствует ускорению клеточного старения, модификации фенотипа МСК, оказывает влияние на активность их пролиферации и потенциал дифференцировки. Так, комплекс патологических процессов, сопровождающих ожирение и сахарный диабет, приводит к снижению дифференцированного потенциала МСК, а также индуцирует экспрессию генов-маркеров клеточного старения. Увеличение концентрации эфиров холестерина в микроокружении МСК индуцирует в них программу остеогенной дифференцировки, а воздействие липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) положительно влияет на пролиферацию. Сигаретный дым активирует апоптоз стволовых клеток, снижает пролиферацию и индуцирует остеогенез.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидные состояния.

Для цитирования:

Слесарева Т. А., Учасова Е. Г., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Груздева О. В. Влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на морфофункциональные свойства мезенхимальных стволовых клеток. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 95-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-95-106>

*Корреспонденцию адресовать:

Слесарева Тамара Александровна, 650000, Россия, г. Кемерово, бульвар им. академика Л. С. Барбараша, стр. 6, E-mail: soloveva081296@mail.ru, © Слесарева Т. А. и др.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419–2022–0002 (период выполнения 2022–2026 гг.) «Разработка

инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

REVIEW ARTICLE

THE INFLUENCE OF RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE MORPHOFUNCTIONAL PROPERTIES OF MESENCHYMAL STEM CELLS

TAMARA A. SLESAREVA^{*1,2}, EVGENIA G. UCHASOVA¹, YULIYA A. DYLEVA¹, EKATERINA V. BELIK¹, OLGA V. GRUZDEVA^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►**Abstract**

Today, the contribution of mesenchymal stem cells (MSCs) to the mechanism of development of pathologies such as calcification of heart valves and blood vessels is being actively discussed. This is due to the fact that the formation of calcifications in the cardiovascular system (CVS) repeats the process of ossification, that is, it is mediated by specific bone cells - osteocytes. Since MSCs are progenitor cells capable of multilineage differentiation, they are considered as a source of osteocytes in the cardiovascular system. The question of what stimuli activate the osteogenesis program in MSCs localized in the CVS organs remains open. The presence of risk factors for cardiovascular diseases (CVD) has a systemic effect on the body, as it contributes to the development of pathological processes such as hypoxia and inflammation, which lead to remodeling of the MSC niche and changes in their function. This review systematizes scientific studies devoted to the influence of modifiable and non-modifiable CVD risk factors on the morphofunctional properties of MSCs.

The purpose of this review is to systematize existing knowledge about the role of modifiable and

non-modifiable CVD risk factors in changing the morphology and function of MSCs.

The functioning of MSCs depends on the age of the donor and the duration of their cultivation in vitro, due to the activation of cellular aging processes. The influence of gender on MSCs is controversially described in the literature; however, there is evidence of the participation of estrogen in regulating the balance between osteogenic and adipogenic differentiation of progenitor cells. The presence of comorbid conditions such as hypercholesterolemia, obesity, and diabetes mellitus contribute to the acceleration of cellular aging, modification of the MSC phenotype, and influence the activity of their proliferation and differentiation potential. Thus, the complex of pathological processes accompanying obesity and diabetes mellitus leads to a decrease in the differentiated potential of MSCs, and also induces the expression of genes that are markers of cellular aging. An increase in the concentration of cholesterol esters in the microenvironment of MSCs induces a program of osteogenic differentiation in them, and exposure to high density lipoproteins (HDL) has a positive effect on proliferation. Cigarette smoke activates stem cell

For citation:

Tamara A. Slesareva, Evgenia G. Uchasova, Yuliya A. Dyleva, Ekaterina V. Belik, Olga V. Gruzdeva. The influence of risk factors for cardiovascular diseases on the morphofunctional properties of mesenchymal stem cells. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 95-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-95-106>

***Corresponding author:**

Dr. Tamara A. Slesareva, 6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650000, Russian Federation, E-mail: soloveva081296@mail.ru
© Tamara A. Slesareva, et al.

apoptosis, reduces proliferation, and induces osteogenesis.

Keywords: mesenchymal stem cells, risk factors, cardiovascular diseases, comorbid conditions.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The study was supported within the framework

of the Fundamental Topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002 entitled “Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia”.

Введение

На сегодняшний день заболевания сердечно-сосудистой системы являются первыми в списке причин смерти трудоспособного населения. В России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают около миллиона человек в год. Более половины из этих смертей приходится на долю ишемической болезни сердца [1]. Современные представления о патофизиологии ССЗ включают неотъемлемую роль ряда факторов риска в их развитии. Традиционно факторами риска ССЗ считаются пол, возраст, наследственность, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия. Помимо этого, к факторам риска ССЗ относят сахарный диабет, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя, низкую физическую активность [2].

В последние годы интерес к роли мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в патофизиологии ССЗ стремительно растет. Это обусловлено появлением многочисленных исследований, свидетельствующих о вкладе МСК как в регенерацию сердца и сосудистой стенки в рамках физиологической репарации, так и в развитие патологических процессов, таких как кальцификация сердечных клапанов и коронарных сосудов [3,4].

Функционирование МСК полностью зависит от их микроокружения, так называемой ниши, которая включает клеточный, гуморальный компонент и физико-биохимические составляющие, такие как температура, уровень кислорода, глюкозы и др. [5]. Компоненты ниш активируют сигнальные пути в МСК, посредством чего и осуществляется регуляция их функционирования, в зависимости от потребности организма. Таким образом, изменение гомеостаза ниши МСК приводит к изменению их фенотипа, секреторной и пролиферативной активности, а также направления дифференцировки [6]. Наличие факторов риска ССЗ неизбежно приводит к ремоделированию ниш МСК вследствие гипоксии, увеличения производства ак-

тивных форм кислорода (АФК), повышенных уровней глюкозы, жирных кислот, биологически активных молекул [7,8]. Данные факторы могут являться триггерами, обуславливающими изменение морфофункциональных свойств клеток-предшественников, что будет служить причиной развития ССЗ.

Вклад в развитие ССЗ могут вносить как резидентные, так и транзиторные МСК. Первая группа включает так называемые сердечные стволовые клетки, являющиеся частью миокарда, а также МСК, входящие в состав стромально-сосудистой фракции жировой ткани, окружающей сердце и сосуды [9,10]. К транзитным относят МСК костного мозга, считается, что они могут попадать в кровоток и адгезироваться на стенках сосуда [11]. В данном обзоре мы оценим влияние коморбидных состояний ССЗ на МСК жировой ткани, так как жировая ткань является привлекательным источником стволовых клеток из-за доступности получения, большого выхода клеток и возможности дифференцировки МСК жировой ткани в разнообразные клеточные линии [12]. Около 80 % площади сердечно-сосудистой системы (ССС) окружено жировой тканью, которая у здоровых людей считается кардиоангиопротекторной из-за секреции противовоспалительных и антиатерогенных адипокинов [13]. Однако избыток висцеральной жировой ткани связан с увеличением риска развития ССЗ [14]. Имеются исследования, показывающие, что жировая ткань, окружающая сердце и сосуды, участвует в поддержании их гомеостаза посредством паракринных иммуномодулирующих влияний [15], а также она может являться донором мультипотентных клеток для регенерации тканей сердечно-сосудистой системы [16]. МСК жировой ткани важны для поддержания гомеостаза тканей сердца и сосудов, нарушения в жизнедеятельности данных клеток могут приводить к развитию ССЗ.

Понимание того, как изменяется функционирование МСК при наличии факторов риска

ССЗ, может объяснить причину плохой приживаемости данных клеток при трансплантации в качестве терапии ССЗ, а также пролить свет на их роль в патогенезе таких как заболеваний, как атеросклероз и кальцификация клапанов сердца и сосудов.

Обзор литературы велся на базе научных электронных библиотек КиберЛенинка, eLIBRARY.RU, баз данных PubMed, ScienceDirect.

Влияние немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на мезенхимальные стволовые клетки

Возраст

МСК, как и другие клетки организма, подвержены клеточному старению. Клеточное старение представляет собой состояние клетки, характеризующееся остановкой клеточного цикла, блокировкой апоптоза и секреторными особенностями, которые могут обуславливать развитие возрастных заболеваний [17].

Стареющие МСК демонстрируют низкую пролиферативную активность за счет остановки клеточного цикла [18]. Choudhery и соавт. показали, что активность таких ингибиторов клеточного цикла, как p21 и p16, была повышена в МСК, полученных от доноров старшего возраста по сравнению с молодыми [19]. Активация данных регуляторов происходит за счет активного синтеза стареющими клетками биологически активных веществ, которые оказывают паракринное и аутокринное влияние на клетки. Длительное воздействие этих веществ на клетки, помимо ингибирования пролиферации, способствует вторичному старению окружающих клеток и формированию провоспалительной среды путем активации генов иммунного ответа и экспрессии провоспалительных интерлейкинов [20,21].

Кроме того, МСК, полученные от пожилых доноров, отличаются повышенной продукцией активных форм кислорода (АФК), что выявляется при окрашивании клеток на внутрицитоплазматическую H_2O_2 . АФК способны инициировать окисление и вызывать различные клеточные реакции посредством образования вторичных метаболически активных форм. Избыток АФК неблагоприятен для клетки из-за их способности взаимодействовать с широким спектром клеточных молекул, что приводит к цитотоксическому действию и повреждениям

генетического материала [22].

Было показано, что состав секретируемых МСК веществ различается у молодых и пожилых доноров и последние имеют более разнообразный профиль секреции. Стареющие МСК приобретают секреторный фенотип, связанный со старением (SASP), который состоит из провоспалительных цитокинов, факторов роста и их связывающих белков. Все эти факторы не могут не оказывать воздействия на окружающие клетки [23].

Накопление свободных радикалов, генетические повреждения, SASP и другие изменения, происходящие при клеточном старении, оказывают влияние на главную функцию МСК – дифференцировку в различные клеточные линии. Было показано, что дифференцировочный потенциал стареющих МСК снижается или смещается в адипогенном направлении [19]. Активация остеогенной или адипогенной программы в МСК регулируется каскадом активирующих друг друга сигнальных путей и транскрипционных факторов, причем факторы, активирующие остеогенную дифференцировку, ингибируют факторы адипогенеза. Показано, что с возрастом экспрессия транскрипционных факторов, ответственных за реализацию остеогенеза, таких как MAF, Forkhead box P1 (FOXP1) и комплекса RUNX2/CBFA1, снижается [24,25], что способствует реализации программы адипогенной дифференцировки МСК. Кроме того, активность сигнальных путей PPAR γ и C/EBP, запускающих адипогенез, усиливается под влиянием АФК, которые, как было сказано выше, в избытке образуются в стареющих МСК [26].

Немаловажно упомянуть об особенности клеточного старения МСК при их культивировании. МСК, полученные от пожилых доноров, более восприимчивы к старению *in vitro* при пассировании. Liu M. и соавт. продемонстрировали, что восприимчивость МСК жировой ткани, полученных от доноров 8, 25 и 66 лет, к красителю β -галактозидазе не различается до 3-го пассажа, а к 5-му – процент окрашенных клеток значительно увеличивается в МСК от пожилого донора [27]. Это важно иметь в виду при интерпретации результатов научных работ и экспериментов с МСК.

Роль здоровых МСК в сердечно-сосудистой системе неотъемлема за счет их противовоспалительного, иммуномодулирующего влияния, ангиогенной и регенеративной функции. В ли-

температуре описана их кардиопротекторная роль в восстановлении зоны инфаркта миокарда, антиатеросклеротическое действие за счет инактивации макрофагов и репарации интимы сосуда [28]. Изменение функционирования МСК сердца и сосудов и окружающей их жировой ткани, связанное со старением, может приводить к нарушению этих функций и провоцировать воспалительные заболевания органов сердечно-сосудистой системы.

Пол

Гендерные особенности стволовых клеток также вызывают интерес исследователей и подробно изучаются на сегодняшний день. Публикации, освещающие влияние пола донора на фенотип, пролиферативный и дифференцировочный потенциал МСК, содержат разные сведения, что говорит о недостаточной проработанности проблемы.

Большинство исследований показывает, что имеются гендерные различия в фенотипе МСК, а в отношении скорости и направления дифференцировки стволовых клеток данные неоднозначны. Одни исследователи не находят никаких различий, другие получают результаты, свидетельствующие об изменении свойств клеток. Так, Lee H. и соавт. при сравнении уровня экспрессии фактора роста эндотелия (SSEA-4) и маркеров остеогенеза (Runx2 и окрашивание ализариновым красным) в культурах МСК, полученных от мужчин и женщин, не выявили значимых различий ни по одному из исследуемых параметров [29]. В то же время Siegel G. и соавт. установили, что МСК костного мозга молодых женщин быстрее пролиферируют и имеют большее количество поверхностных антигенов CD119 и CD130, по сравнению с мужскими МСК [30]. Кроме того, Selle M. и соавт. показали, что женские МСК обладают меньшей экспрессией таких антигенов, как SSEA-4, CD146 и CD274, по сравнению с мужскими [31].

Особенности гормонального фона мужчин и женщин сказываются на функционировании МСК. Имеются сообщения о том, что эстроген контролирует osteo-адипогенный баланс в дифференцировочной программе МСК, а именно, ингибирует адипогенез и посредством сигнального пути PI3K/SSH1L активирует остеогенез. [32]. Эти данные могут частично объяснять появление остеопороза у женщин в менопаузе, так как снижение уровня эстрогена приводит к смещению направлению дифференци-

ровки в сторону адипогенеза. Известно, что частота встречаемости коронарного кальциноза выше у пожилых мужчин, чем у женщин. Возможно, это может объясняться, в том числе, и снижением влияния эстрогенов на МСК сосудов и окружающей их жировой ткани у женщин в менопаузе.

Влияние модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на мезенхимальные стволовые клетки

Холестерин

Уровень холестерина и соотношение его фракций в крови – один из основных факторов риска ССЗ [2]. Это и обуславливает интерес к влиянию нарушений липидного обмена на свойства МСК.

Холестерин, являясь структурным элементом мембраны клетки, влияет на ее пластичность и стабильность. Соотношение мембранного холестерина определяется типом клеток и их функцией. Было показано, что адипогенная дифференцировка МСК КМ сопровождается увеличением холестерина в мембране, который способствует изменению цитоскелета клетки и способствует адипогенезу [33]. Li H. и соавт. показали, что повышение внутриклеточного содержания эфиров холестерина приводит к индукции экспрессии мРНК основных маркеров остеогенеза, таких как BMP2, Runx2, щелочная фосфатаза и остеокальцин [34]. Это указывает на возможность холестерин-опосредованного процесса остеогенеза МСК, а также раскрывает важность холестерина в регуляции дифференцировки МСК. Нарушение липидного обмена может являться одним из решающих факторов, осложняющих трансплантацию МСК для терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Так, Liao J. и соавт. показали, что трансплантация МСК костного мозга экспериментальным животным с гиперлипидемией приводит к ухудшению течения атеросклероза и тяжелой сосудистой кальцификации после баллонной ангиопластики [35]. Это свидетельствует о наличии механизма липид-индуцированной остеогенной дифференцировки данных клеток. Возможно, что данный эффект холестерина и его «плохих» фракций может осуществляться и в МСК других локализаций, но пока таких исследований нет.

Shen H. и соавт. оценивали действие липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на МСК

жировой ткани и выявили стимулирующее дозозависимое влияние данного класса липопротеинов на пролиферацию МСК жировой ткани. Авторы предполагают, что усиление пролиферации происходит посредством активации сигнального пути ERK1/2, являющегося одним из путей, митоген-активируемых протеинкиназ, обеспечивающих транскрипцию поздних генов, ответственных за пролиферацию, выживание и подвижность клеток [36,37]. Таким образом, можно полагать, что холестерин ЛПВП оказывает положительное влияние на МСК.

МСК сердца и сосудов, а также окружающей их жировой ткани участвуют в стимулировании процессов репарации и регенерации данных тканей, как посредством дифференцировки в кардиомиоциты, сосудистые гладкомышечные клетки (СГМК) или эндотелиоциты, так и путем секреции факторов роста, противовоспалительных и иммуномодулирующих субстратов [38,39,40]. Увеличение сывороточного содержания «плохого» холестерина и его эфиров может приводить к нарушению функции МСК, и служить фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Курение

Одним из модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является употребление табака [41].

Курение отрицательно влияет на деление клеток, вызывает повреждение ДНК, с чем связано канцерогенное действие употребления табака, а также изменяет реологические свойства крови и функционирование эритроцитов, что приводит к гипоксии тканей, замедлению их обновления и восстановления [42]. Все эти процессы касаются и мезенхимальных стволовых клеток. Эксперименты на животных показывают, что ингаляционное воздействие табачного дыма приводит к сокращению популяции МСК костного мозга. Кроме этого, МСК костного мозга животных, получавших табачный дым, проявляют нарушение экспрессии генов, кодирующих синтез сигнальных белковых молекул, что обуславливает нарушение их синтетической функции в поддержании ниши [43]. Курение оказывает влияние и на МСК жировой ткани. Доказано, что в концентрации 5% экстракт сигаретного дыма оказывает цитотоксическое действие на клетки, а в концентрации 0,5% увеличивает уровень секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL6 и IL8.

Кроме этого, табачный дым усиливает экспрессию маркеров остеогенеза (RUNX2 и BGLAP) в МСК жировой ткани и интенсивность минерализации внеклеточного матрикса [44].

Имеющиеся свидетельства показывают, что МСК, подвергающиеся воздействию табачного дыма, имеют измененные характеристики. Нарушение их кардиопротекторной и ангиогенной функции может приводить к развитию заболеваний сердца и сосудов.

Ожирение

Ожирение изменяет состав и структуру жировой ткани, что связано с провоспалительной средой, эндокринной/метаболической дисфункцией, резистентностью к инсулину и окислительным стрессом.

Провоспалительная среда может создаваться как самими адипоцитами, так и иммунными клетками, локализующимися в жировой клетчатке. Ожирение сопровождается гипертрофией или гиперплазией жировой ткани, что приводит к сдавлению артериальных сосудов, гипоперфузии и, как следствие, к гипоксии, приводящей к гибели адипоцитов [45]. Резидентные макрофаги, окружающие погибшие адипоциты, образуют гигантские многоядерные клетки, секретирующие провоспалительные цитокины, такие как TNF-а и IL-6 [46]. Появление провоспалительных медиаторов способствует активации макрофагов с фенотипом M1 (классически активированные или провоспалительные), которые усиливают секрецию цитокинов, генерируют активные формы кислорода посредством активации iNOS (NO-синтазы) и, как следствие, усиливают местное воспаление в жировой ткани [47]. Все вышеназванные патологические процессы, происходящие в жировой ткани при ожирении, приводят к ее ремоделированию и изменению микроокружения стволовых клеток. Имеются исследования, свидетельствующие о потере стволовости мезенхимальными стволовыми клетками, полученными от лиц с ожирением, что проявляется снижением экспрессии поверхностных маркеров и специфических генов (HOXC10 и T-box, ACTA2). Кроме того, МСК из гипертрофированной жировой ткани демонстрируют нарушение функции из-за миграции и хоминга, что приводит к дисфункции ниши МСК [48].

В отношении изменения функциональных свойств МСК при ожирении большинство авторов сообщают, что избыточное содержание жировой ткани в организме оказывает влияние

на мультипотентность, способность к самообновлению и другие свойства. Большинство имеющихся публикаций свидетельствует о том, что МСК полученные от доноров с ожирением, имеют сниженный потенциал дифференцировки, по сравнению с донорами, имеющими нормальный индекс массы тела (ИМТ). Так, Strong A. и соавт. показали, что МСК подкожной жировой ткани (ПЖТ), полученные от доноров женского пола с ожирением (ИМТ более 30), имели сниженную способность к остеогенезу в остеоиндуктивной среде без добавления эстрогенов, по сравнению с МСК ПЖТ от доноров с нормальным ИМТ (от 20 до 24,9) [49]. Frazier T. и соавт. показали отрицательную корреляцию между ИМТ донора и интенсивностью минерализации внеклеточного матрикса и уровнем экспрессии мРНК щелочной фосфатазы в культурах МСК, культивируемых в остеогенной среде [50]. Показано также, что экспрессия генов, активирующихся в клетках при остеогенной дифференцировке, а именно RUNX2, (Runt-родственный транскрипционный фактор 2), ALP (щелочной фосфатазы), SPARC (остеонектин), ослабляется в МСК от доноров с ожирением, в отличие от здоровых [48,50].

В отношении дифференцировки в адипогенном направлении МСК от доноров с ожирением также проявляют сниженную активность. Показано, что инфильтрация жировой ткани макрофагами провоспалительного типа оказывает влияние на преадипоциты, возможно, путем паракринного взаимодействия клеток, и снижает их адипогенный потенциал. В эксперименте, приведённом Lacasa D. и соавт., продемонстрировано, что культивирование преадипоцитов в присутствии активированных макрофагов снижает экспрессию генов PPAR γ 2 и C/EBP α лептина и адипонектина, SREBP-1c и FAS, по сравнению с контролем. Кроме того, обработанные адипоциты демонстрировали высокую экспрессию генов IL-6 и моноцитарного хемотаксического белка-1 [51]. Установлено, что одним из механизмов ингибирования адипогенеза является активация сигнального пути Wnt в МСК и преадипоцитах провоспалительными цитокинами IL6 и TNF α , что приводит к ингибированию экспрессии главного регулятора адипогенеза – рецептора, активируемого пероксисом гамма (PPAR γ) [52,53].

Хондрогенная дифференцировка стволовых клеток также нарушается под влиянием микроокружения ремоделированной жировой ткани.

При сравнении МСК жировой ткани мышеч с ожирением и без данной патологии Wu C. и соавт. установили тенденцию к снижению маркеров хондрогенеза, а именно – интенсивности окрашивания альциановым синим и коллагеном типа II в МСК от мышеч с ожирением, по сравнению со здоровыми [54].

Резюмируя вышесказанное, можно сказать, что хроническое локальное воспаление, возникающее в жировой ткани при ее гипертрофии (гиперплазии), приводит к ремоделированию ниши МСК жировой ткани и к изменению их морфофункциональных свойств. При ожирении снижается способность стволовых клеток жировой ткани к мультипотентности. Считается, что провоспалительные цитокины нарушают связывание и активацию сигнальных путей, индуцирующих остеохондропогенез, что приводит к нарушению или полной остановке дифференцировки клеток.

Сахарный диабет 2-го типа

Данные о влиянии гипергликемии на МСК жировой ткани на сегодняшний день крайне ограничены. Известно, что гипергликемия способствует трансдифференцировке сосудистых клеток как СГМК, так и перицитов в остеобластоподобные элементы посредством выработки активных форм кислорода и увеличением концентрации конечных продуктов гликирования [55]. Кроме этого, в эксперименте Gai Via и соавт. было показано, что МСК сухожильного происхождения, культивирующиеся с высокими концентрациями глюкозы, приобретали остеобластоподобный фенотип и экспрессировали гены коллагена 1-го типа, щелочной фосфатазы и остеопонтина [56].

Ведущим звеном патогенеза сахарного диабета 2-го типа (СД2) является инсулинорезистентность (недостаточная чувствительность инсулинзависимых тканей к инсулину), сопровождающаяся относительной инсулиновой недостаточностью даже на фоне компенсаторной гиперинсулинемии. Функции инсулина в организме многогранны. Помимо регуляции углеводного и липидного обмена, он обладает митогенной функцией, стимулирует рост и пролиферацию клеток. Инсулиновый рецептор (IR), взаимодействуя с молекулой инсулина, активирует сигнальные каскады фосфотидилинозитол-3киназы PI3K/AKT и митоген-активирующих протеинкиназ MAPK/Erk1/2 [57]. Посредством первого осуществляются основные метаболические эффекты инсулина, в т. ч. его стимулирующее влияние на

поглощение глюкозы клеткой-мишенью, а через путь МАРК инсулин регулирует экспрессию генов, контролирующих рост и дифференциацию клетки [58]. Было показано, что абляция субстрата рецептора инсулина 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2) в прогениторных клетках жировой ткани останавливает их дифференцировку в зрелые адипоциты, что свидетельствует о важности инсулинзависимого механизма в процессе созревания клеток [57]. При этом основным звеном в цепи активации механизмов дифференцировки является субстрат инсулинового рецептора 1. Экспрессия генов, кодирующих синтез данной молекулы, значительно снижена в МСК жировой ткани доноров с СД2, по сравнению с метаболически здоровыми донорами [59]. В исследовании Wang L. и соавт. сравнивались фенотипические особенности и способность к адипо-, хондро- и остеогенной дифференцировке МСК парапанкреатической жировой ткани лиц с СД2 и без СД2. Экспрессия маркеров адипогенеза (PPAR- γ) и остеогенеза (остеокальцин) была снижена в МСК от доноров с СД2, по сравнению со здоровыми, что означает наруше-

ние свойств мультипотентности стволовых клеток жировой ткани при СД2 [60].

Наличие сахарного диабета и инсулинорезистентности нарушает механизмы активации сигнальных путей, ответственных за пролиферацию и дифференцировку МСК. Кроме того, данные о том, что изменение гомеостаза ниши МСК повышенным содержанием продуктов гликирования может приводить к активации остеогенной дифференцировки в МСК, могут использоваться в разработке концепции патогенеза эктопической сосудистой кальцификации.

Заключение

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как немодифицируемые, так и модифицируемые, оказывают влияние на свойства мезенхимальных стволовых клеток. Данные сведения необходимы для понимания патогенеза таких сердечно-сосудистых заболеваний, как атеросклероз и сосудистая кальцификация, а также для разработки методик лечения ССЗ посредством аутоотрансплантации МСК.

Литература:

- Харченко В.В., Иванов В.А., Ветров А.О. Ишемическая болезнь сердца: осложнения, эпидемиология, профилактика. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2022;3:149-153.
- 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-51552021>
- Kramann R., Goettsch C., Wongboonsin J., Iwata H., Schneider R.K., Kuppe C., Kaesler N., Chang-Panesso M., Machado F.G., Gratwohl S., Madhurima K., Hutcheson J.D., Jain S., Aikawa E., Humphreys B.D. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):628-642. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.001>
- Xie C., Ouyang L., Chen J., Zhang H., Luo P., Wang J., Huang H. The Emerging Role of Mesenchymal Stem Cells in Vascular Calcification. *Stem Cells Int*. 2019;2019:2875189. <https://doi.org/10.1155/2019/2875189>
- Kurenkova A.D., Medvedeva E.V., Newton P.T., Chagin A.S. Niches for Skeletal Stem Cells of Mesenchymal Origin. *Front. Cell Dev. Biol*. 2020;8:592. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00592>
- Lin Y., Ding S., Chen Y., Xiang M., Xie Y. Cardiac Adipose Tissue Contributes to Cardiac Repair: a Review. *Stem Cell Rev. Rep*. 2021;17(4):1137-1153. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10097-4>
- Abe H., Semba H., Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. *J. Atheroscler. Thromb*. 2017;24(9):884-894. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17009>
- Frąk W., Wojtasińska A., Lisińska W., Młynarska E., Franczyk B., Rysz J. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(8):1938. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081938>
- Rossini A., Frati C., Lagrasta C., Graiani G., Scopece A., Cavalli S., Musso E., Baccarin M., Di Segni M., Fagnoni F., Germani A., Quaini E., Mayr M., Xu Q., Barbuti A., DiFrancesco D., Pompilio G., Quaini F., Gaetano C., Capogrossi M.C. Human cardiac and bone marrow stromal cells exhibit distinctive properties related to their origin. *Cardiovasc. Res*. 2011;89(3):650-660. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq290>
- Ni H., Zhao Y., Ji Y., Shen J., Xiang M., Xie Y. Adipose-derived stem cells contribute to cardiovascular remodeling. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(23):11756-11769. <https://doi.org/10.18632/aging.102491>
- Xie C., Ouyang L., Chen J., Zhang H., Luo P., Wang J., Huang H. The Emerging Role of Mesenchymal Stem Cells in Vascular Calcification. *Stem Cells Int*. 2019;2019:2875189. <https://doi.org/10.1155/2019/2875189>
- Krawczenko A., Klimczak A. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Contribution to Angiogenic Processes in Tissue Regeneration. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(5):2425. <https://doi.org/10.3390/ijms23052425>
- Lambert C., Arderiu G., Bejar M.T., Crespo J., Baldellou M., Juan-Babot O., Badimon L. Stem cells from human cardiac adipose tissue depots show different gene expression and functional capacities. *Stem Cell Res. Ther*. 2019;10(1):361. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1460-1>
- Matloch Z., Kotulák T., Haluzík M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiol. Res*. 2016;65(1):23-32. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933036>
- Chang L., Garcia-Barrio M.T., Chen Y.E. Perivascular Adipose Tissue Regulates Vascular Function by Targeting Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2020;40(5):1094-1109. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312464>
- Kramann R., Goettsch C., Wongboonsin J., Iwata H., Schneider R.K., Kuppe C., Kaesler N., Chang-Panesso M., Machado F.G., Gratwohl S., Madhurima K., Hutcheson J.D., Jain S., Aikawa E., Humphreys B.D. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):628-642. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.001>
- Chen H., Liu O., Chen S., Zhou Y. Aging and Mesenchymal Stem Cells: Therapeutic Opportunities and Challenges in the Older Group. *Gerontology*. 2022;68(3):339-352. <https://doi.org/10.1159/000516668>
- de Girolamo L., Lopa S., Arrigoni E., Sartori M.F., Baruffaldi Preis

- F.W., Brini A.T. Human adipose-derived stem cells isolated from young and elderly women: their differentiation potential and scaffold interaction during in vitro osteoblastic differentiation. *Cytotherapy*. 2009;11(6):793-803. <https://doi.org/10.3109/14653240903079393>
19. Choudhery M.S., Badowski M., Muise A., Pierce J., Harris D.T. Donor age negatively impacts adipose tissue-derived mesenchymal stem cell expansion and differentiation. *J. Transl. Med.* 2014;12:8. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-8>
 20. Childs B.G., Baker D.J., Kirkland J.L., Campisi J., van Deursen J.M. Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates? *EMBO Rep.* 2014;15(11):1139-1153. <https://doi.org/10.15252/embr.201439245>
 21. Nelson G., Kucheryavenko O., Wordsworth J., von Zglinicki T. The senescent bystander effect is caused by ROS-activated NF- κ B signaling. *Mech. Ageing Dev.* 2018;170:30-36. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.08.005>
 22. Yang S.R., Park J.R., Kang K.S. Reactive Oxygen Species in Mesenchymal Stem Cell Aging: Implication to Lung Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015;2015:486263. <https://doi.org/10.1155/2015/486263>
 23. Liu Y., Chen Q. Senescent Mesenchymal Stem Cells: Disease Mechanism and Treatment Strategy. *Curr. Mol. Biol. Rep.* 2020;6(4):173-182. <https://doi.org/10.1007/s40610-020-00141-0>
 24. Nishikawa K., Nakashima T., Takeda S., Isogai M., Hamada M., Kimura A., Kodama T., Yamaguchi A., Owen M.J., Takahashi S., Takayanagi H. Maf promotes osteoblast differentiation in mice by mediating the age-related switch in mesenchymal cell differentiation. *J. Clin. Invest.* 2010;120(10):3455-3465. <https://doi.org/10.1172/JCI42528>
 25. Li H., Liu P., Xu S., Li Y., Dekker J.D., Li B., Fan Y., Zhang Z., Hong Y., Yang G., Tang T., Ren Y., Tucker H.O., Yao Z., Guo X. FOXP1 controls mesenchymal stem cell commitment and senescence during skeletal aging. *J. Clin. Invest.* 2017;127(4):1241-1253. <https://doi.org/10.1172/JCI89511>
 26. Lee H., Lee Y.J., Choi H., Ko E.H., Kim J.W. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J. Biol. Chem.* 2009;284(16):10601-10609. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808742200>
 27. Liu M., Lei H., Dong P., Fu X., Yang Z., Yang Y., Ma J., Liu X., Cao Y., Xiao R. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells from the Elderly Exhibit Decreased Migration and Differentiation Abilities with Senescent Properties. *Cell Transplant.* 2017;26(9):1505-1519. <https://doi.org/10.1177/0963689717721221>
 28. Wang Y., Qi Z., Yan Z., Ji N., Yang X., Gao D., Hu L., Lv H., Zhang J., Li M. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: A Novel Intervention Mechanism in Cardiovascular Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;9:742088. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.742088>
 29. Lee H.J., Lee H., Na C.B., Song I.S., Ryu J.J., Park J.B. Evaluation of the Age- and Sex-Related Changes of the Osteogenic Differentiation Potentials of Healthy Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):520. <https://doi.org/10.3390/medicina57060520>
 30. Siegel G., Kluba T., Hermanutz-Klein U., Bieback K., Northoff H., Schäfer R. Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Med.* 2013;11:46. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-46>
 31. Selle M., Koch J.D., Ongsiek A., Ulbrich L., Ye W., Jiang Z., Krettek C., Neunaber C., Noack S. Influence of age on stem cells depends on the sex of the bone marrow donor. *J. Cell Mol. Med.* 2022;26(5):1594-1605. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17201>
 32. Bitirim C.V., Ozer Z.B., Akcali K.C. Estrogen receptor alpha regulates the expression of adipogenic genes genetically and epigenetically in rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *PeerJ*. 2021;9:e12071. <https://doi.org/10.7717/peerj.12071>
 33. Sun S., Adyshev D., Dudek S., Paul A., McColloch A., Cho M. Cholesterol-Dependent Modulation of Stem Cell Biomechanics: Application to Adipogenesis. *J. Biomech. Eng.* 2019;141(8):0810051-08100510. <https://doi.org/10.1115/1.4043253>
 34. Li H., Guo H., Li H. Cholesterol loading affects osteoblastic differentiation in mouse mesenchymal stem cells. *Steroids*. 2013;78(4):426-433. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.01.007>
 35. Liao J., Chen X., Li Y., Ge Z., Duan H., Zou Y., Ge J. Transfer of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells influences vascular remodeling and calcification after balloon injury in hyperlipidemic rats. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012;2012:165296. <https://doi.org/10.1155/2012/165296>
 36. Shen H., Zhou E., Wei X., Fu Z., Niu C., Li Y., Pan B., Mathew A.V., Wang X., Pennathur S., Zheng L., Wang Y. High density lipoprotein promotes proliferation of adipose-derived stem cells via S1P1 receptor and Akt, ERK1/2 signal pathways. *Stem Cell Res. Ther.* 2015;6(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0090-5>
 37. Муралёва Н.А., Колосова Н.Г. Активность изменения MEK1/2-ERK1/2-сигнального пути в сети крысы с возрастом и при развитии возрастной макулярной дегенерации. *Биохимия*. 2023;88(2):274-284. <https://doi.org/10.31857/S0320972523020070>
 38. Lin Y.H., Kang L., Feng W.H., Cheng T.L., Tsai W.C., Huang H.T., Lee H.C., Chen C.H. Effects of Lipids and Lipoproteins on Mesenchymal Stem Cells Used in Cardiac Tissue Regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(13):4770. <https://doi.org/10.3390/ijms21134770>
 39. Raman N., Imran S.A.M., Ahmad Amin Noordin K.B., Wan Kamarul Zaman W.S., Nordin F. Mechanotransduction of mesenchymal stem cells (MSCs) during cardiomyocytes differentiation. *Heliyon*. 2022;8(11):e11624. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11624>
 40. Zhao L., Liu X., Zhang Y., Liang X., Ding Y., Xu Y., Fang Z., Zhang F. Enhanced cell survival and paracrine effects of mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor promote cardioprotection in myocardial infarction. *Exp. Cell Res.* 2016;344(1):30-39. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.03.024>
 41. Яблонский П.К., Суховская О.А. Влияние табакокурения на исходы и осложнения после операции коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):66-71. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-66-71>
 42. Wahl E.A., Schenck T.L., Machens H.G., Egaña J.T. Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Sci Rep.* 2016;6:22957. <https://doi.org/10.1038/srep22957>
 43. Siggins R.W., Hossain F., Rehman T., Melvan J.N., Zhang P., Welsh D.A. Cigarette Smoke Alters the Hematopoietic Stem Cell Niche. *Med. Sci (Basel)*. 2014;2(1):37-50. <https://doi.org/10.3390/medsci2010037>
 44. Wahl E.A., Schenck T.L., Machens H.G., Egaña J.T. Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Sci Rep.* 2016;6:22957. <https://doi.org/10.1038/srep22957>
 45. Kuroda M., Sakaue H. Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *J. Med. Invest.* 2017;64(3.4):193-196. <https://doi.org/10.2152/jmi.64.193>
 46. Olona A., Mukhopadhyay S., Hateley C., Martinez F.O., Gordon S., Behmoaras J. Adipoclast: a multinucleated fat-eating macrophage. *BMC Biol.* 2021;19(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01181-3>
 47. Liang W., Qi Y., Yi H., Mao C., Meng Q., Wang H., Zheng C. The Roles of Adipose Tissue Macrophages in Human Disease. *Front. Immunol.* 2022;13:908749. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908749>
 48. Oñate B., Vilahur G., Ferrer-Lorente R., Ybarra J., Díez-Caballero A., Ballesta-López C., Moscattello F., Herrero J., Badimon L. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J.* 2012;26(10):4327-4236. <https://doi.org/10.1096/fj.12-207217>
 49. Strong A.L., Hunter R.S., Jones R.B., Bowles A.C., Dutreil M.F., Gaupp D., Hayes D.J., Gimble J.M., Levi B., McNulty M.A., Bunnell B.A. Obesity inhibits the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *J. Transl. Med.* 2016;14:27. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0776-1>
 50. Frazier T.P., Gimble J.M., Devay J.W., Tucker H.A., Chiu E.S., Rowan B.G. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells. *BMC Cell Biol.* 2013;14:34. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-34>
 51. Lacasa D., Taleb S., Keophiphath M., Miranville A., Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology*. 2007;148(2):868-877. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0687>
 52. Gustafson B., Smith U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. *J. Biol. Chem.* 2006;281(14):9507-9516. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512077200>

53. Gustafson B., Gogg S., Hedjazifar S., Jenndahl L., Hammarstedt A., Smith U. Inflammation and impaired adipogenesis in hypertrophic obesity in man. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009;297(5):E999-E1003. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00377.2009>
54. Wu C.L., Diekmann B.O., Jain D., Guilak F. Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2013;37(8):1079-1087. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.171>
55. Avogaro A., Fadini G.P. Mechanisms of ectopic calcification: implications for diabetic vasculopathy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(5):343-352. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.05>
56. Gaii Via A., McCarthy M.B., Francke M., Gennaro Pipino, Mazzocca A.D., Nicola Maffulli. Francesco Oliva Hyperglycemia induces osteogenic differentiation of tendon derived mesenchymal stem cells. *J. Transl. Sci.* 2021;7(3). <https://doi.org/10.15761/JTS.1000417>
57. Бондарев А.Д., Тюрин-Кузьмин П.А. Инсулин-зависимая сигнализация в мультипотентных мезенхимных стромальных клетках жировой ткани. *Гены и клетки*. 2022;17(3):33-34. <https://doi.org/10.23868/gc122119>
58. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(10-2):116-122.
59. Barbagallo L., Li Volti G., Galvano F., Tettamanti G., Pluchinotta F.R., Bergante S., Vanella L. Diabetic human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells fail to differentiate in functional adipocytes. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2017;242(10):1079-1085. <https://doi.org/10.1177/1535370216681552>
60. Wang L., Zhang L., Liang X., Zou J., Liu N., Liu T., Wang G., Ding X., Liu Y., Zhang B., Liang R., Wang S. Adipose Tissue-Derived Stem Cells from Type 2 Diabetics Reveal Conservative Alterations in Multidimensional Characteristics. *Int. J. Stem. Cells*. 2020;13(2):268-278. <https://doi.org/10.15283/ijsc20028>

References:

1. Kharchenko VV, Ivanov VA, Vetrov AO. Cardiac ischemia: complications, epidemiology, prevention. *Integrative trends in medicine and education*. 2022;3:149-153. (In Russian).
2. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>
3. Kramann R, Goettsch C, Wongboonsin J, Iwata H, Schneider RK, Kuppe C, Kaesler N, Chang-Panesso M, Machado FG, Gratwohl S, Madhurima K, Hutcheson JD, Jain S, Aikawa E, Humphreys BD. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):628-642. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.001>
4. Xie C, Ouyang L, Chen J, Zhang H, Luo P, Wang J, Huang H. The Emerging Role of Mesenchymal Stem Cells in Vascular Calcification. *Stem Cells Int.* 2019;2019:2875189. <https://doi.org/10.1155/2019/2875189>
5. Kurenkova AD, Medvedeva EV, Newton PT, Chagin AS. Niches for Skeletal Stem Cells of Mesenchymal Origin. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:592. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00592>
6. Lin Y, Ding S, Chen Y, Xiang M, Xie Y. Cardiac Adipose Tissue Contributes to Cardiac Repair: a Review. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(4):1137-1153. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10097-4>
7. Abe H, Semba H, Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(9):884-894. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17009>
8. Frąk W, Wojtasińska A, Lisińska W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(8):1938. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081938>
9. Rossini A, Frati C, Lagrasta C, Graiani G, Scopece A, Cavalli S, Musso E, Baccarin M, Di Segni M, Fagnoni F, Germani A, Quaini F, Mayr M, Xu Q, Barbuti A, DiFrancesco D, Pompilio G, Quaini F, Gaetano C, Capogrossi MC. Human cardiac and bone marrow stromal cells exhibit distinctive properties related to their origin. *Cardiovasc Res.* 2011;89(3):650-660. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq290>
10. Ni H, Zhao Y, Ji Y, Shen J, Xiang M, Xie Y. Adipose-derived stem cells contribute to cardiovascular remodeling. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(23):11756-11769. <https://doi.org/10.18632/aging.102491>
11. Xie C, Ouyang L, Chen J, Zhang H, Luo P, Wang J, Huang H. The Emerging Role of Mesenchymal Stem Cells in Vascular Calcification. *Stem Cells Int.* 2019;2019:2875189. <https://doi.org/10.1155/2019/2875189>
12. Krawczyński A, Klimczak A. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Contribution to Angiogenic Processes in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2425. <https://doi.org/10.3390/ijms23052425>
13. Lambert C, Arderiu G, Bejar MT, Crespo J, Baldellou M, Juan-Babot O, Badimon L. Stem cells from human cardiac adipose tissue depots show different gene expression and functional capacities. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):361. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1460-1>
14. Matloch Z, Kotulák T, Haluzik M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiol Res.* 2016;65(1):23-32. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933036>
15. Chang L, Garcia-Barrio MT, Chen YE. Perivascular Adipose Tissue Regulates Vascular Function by Targeting Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(5):1094-1109. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312464>
16. Kramann R, Goettsch C, Wongboonsin J, Iwata H, Schneider RK, Kuppe C, Kaesler N, Chang-Panesso M, Machado FG, Gratwohl S, Madhurima K, Hutcheson JD, Jain S, Aikawa E, Humphreys BD. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):628-642. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.001>
17. Chen H, Liu O, Chen S, Zhou Y. Aging and Mesenchymal Stem Cells: Therapeutic Opportunities and Challenges in the Older Group. *Gerontology*. 2022;68(3):339-352. <https://doi.org/10.1159/000516668>
18. de Girolamo L, Lopa S, Arrigoni E, Sartori MF, Baruffaldi Preis FW, Brini AT. Human adipose-derived stem cells isolated from young and elderly women: their differentiation potential and scaffold interaction during in vitro osteoblastic differentiation. *Cytotherapy*. 2009;11(6):793-803. <https://doi.org/10.3109/14653240903079393>
19. Choudhery MS, Badowski M, Muise A, Pierce J, Harris DT. Donor age negatively impacts adipose tissue-derived mesenchymal stem cell expansion and differentiation. *J Transl Med.* 2014;12:8. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-8>
20. Childs BG, Baker DJ, Kirkland JL, Campisi J, van Deursen JM. Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates? *EMBO Rep.* 2014;15(11):1139-1153. <https://doi.org/10.15252/embr.201439245>
21. Nelson G, Kucheryavenko O, Wordsworth J, von Zglinicki T. The senescent bystander effect is caused by ROS-activated NF-κB signaling. *Mech Ageing Dev.* 2018;170:30-36. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.08.005>
22. Yang SR, Park JR, Kang KS. Reactive Oxygen Species in Mesenchymal Stem Cell Aging: Implication to Lung Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:486263. <https://doi.org/10.1155/2015/486263>
23. Liu Y, Chen Q. Senescent Mesenchymal Stem Cells: Disease Mechanism and Treatment Strategy. *Curr Mol Biol Rep.* 2020;6(4):173-182. <https://doi.org/10.1007/s40610-020-00141-0>
24. Nishikawa K, Nakashima T, Takeda S, Isogai M, Hamada M, Kimura A, Kodama T, Yamaguchi A, Owen MJ, Takahashi S, Takayanagi H. Maf promotes osteoblast differentiation in mice by mediating the age-related switch in mesenchymal cell differentiation. *J Clin Invest.* 2010;120(10):3455-3465. <https://doi.org/10.1172/JCI42528>
25. Li H, Liu P, Xu S, Li Y, Dekker JD, Li B, Fan Y, Zhang Z, Hong Y, Yang G, Tang T, Ren Y, Tucker HO, Yao Z, Guo X. FOXF1 controls mesenchymal stem cell commitment and senescence during skeletal aging. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1241-1253. <https://doi.org/10.1172/JCI89511>

26. Lee H, Lee YJ, Choi H, Ko EH, Kim JW. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem*. 2009 ;284(16):10601-10609. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808742200>
27. Liu M, Lei H, Dong P, Fu X, Yang Z, Yang Y, Ma J, Liu X, Cao Y, Xiao R. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells from the Elderly Exhibit Decreased Migration and Differentiation Abilities with Senescent Properties. *Cell Transplant*. 2017;26(9):1505-1519. <https://doi.org/10.1177/0963689717721221>
28. Wang Y, Qi Z, Yan Z, Ji N, Yang X, Gao D, Hu L, Lv H, Zhang J, Li M. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: A Novel Intervention Mechanism in Cardiovascular Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2022;9:742088. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.742088>
29. Lee HJ, Lee H, Na CB, Song IS, Ryu JJ, Park JB. Evaluation of the Age- and Sex-Related Changes of the Osteogenic Differentiation Potentials of Healthy Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):520. <https://doi.org/10.3390/medicina57060520>
30. Siegel G, Kluba T, Hermanutz-Klein U, Bieback K, Northoff H, Schäfer R. Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Med*. 2013; 11:46. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-46>
31. Selle M, Koch JD, Ongsiek A, Ulbrich L, Ye W, Jiang Z, Krettek C, Neunaber C, Noack S. Influence of age on stem cells depends on the sex of the bone marrow donor. *J Cell Mol Med*. 2022;26(5):1594-1605. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17201>
32. Bitirim CV, Ozer ZB, Akcali KC. Estrogen receptor alpha regulates the expression of adipogenic genes genetically and epigenetically in rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *PeerJ*. 2021;9:e12071. <https://doi.org/10.7717/peerj.12071>
33. Sun S, Adyshev D, Dudek S, Paul A, McColloch A, Cho M. Cholesterol-Dependent Modulation of Stem Cell Biomechanics: Application to Adipogenesis. *J Biomech Eng*. 2019;141(8):0810051-08100510. <https://doi.org/10.1115/1.4043253>
34. Li H, Guo H, Li H. Cholesterol loading affects osteoblastic differentiation in mouse mesenchymal stem cells. *Steroids*. 2013;78(4):426-433. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.01.007>
35. Liao J, Chen X, Li Y, Ge Z, Duan H, Zou Y, Ge J. Transfer of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells influences vascular remodeling and calcification after balloon injury in hyperlipidemic rats. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:165296. <https://doi.org/10.1155/2012/165296>
36. Shen H, Zhou E, Wei X, Fu Z, Niu C, Li Y, Pan B, Mathew AV, Wang X, Pennathur S, Zheng L, Wang Y. High density lipoprotein promotes proliferation of adipose-derived stem cells via S1P1 receptor and Akt, ERK1/2 signal pathways. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0090-5>
37. Muraleva NA, Kolosova NG. Alteration of the mek1/2-erk1/2 signaling pathway in the retina with age and with the development of amd-like retinopathy. *Biochemistry*. 2023;88(2):274-284. (In Russian).
38. Lin YH, Kang L, Feng WH, Cheng TL, Tsai WC, Huang HT, Lee HC, Chen CH. Effects of Lipids and Lipoproteins on Mesenchymal Stem Cells Used in Cardiac Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4770. <https://doi.org/10.3390/ijms21134770>
39. Raman N, Imran SAM, Ahmad Amin Noordin KB, Wan Kamarul Zaman WS, Nordin F. Mechanotransduction of mesenchymal stem cells (MSCs) during cardiomyocytes differentiation. *Heliyon*. 2022;8(11):e11624. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11624>
40. Zhao L, Liu X, Zhang Y, Liang X, Ding Y, Xu Y, Fang Z, Zhang F. Enhanced cell survival and paracrine effects of mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor promote cardioprotection in myocardial infarction. *Exp Cell Res*. 2016;344(1):30-39. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.03.024>
41. Yablonsky PK, Sukhovskaya OA. Smoking influence on the outcomes and complications of coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):66-71. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-66-71>
42. Wahl EA, Schenck TL, Machens HG, Egaña JT. Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Sci Rep*. 2016;6:22957. <https://doi.org/10.1038/srep22957>
43. Siggins RW, Hossain F, Rehman T, Melvan JN, Zhang P, Welsh DA. Cigarette Smoke Alters the Hematopoietic Stem Cell Niche. *Med Sci (Basel)*. 2014;2(1):37-50. <https://doi.org/10.3390/medsci2010037>
44. Wahl EA, Schenck TL, Machens HG, Egaña JT. Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Sci Rep*. 2016;6:22957. <https://doi.org/10.1038/srep22957>
45. Kuroda M, Sakaue H. Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *J Med Invest*. 2017;64(3.4):193-196. <https://doi.org/10.2152/jmi.64.193>
46. Olona A, Mukhopadhyay S, Hateley C, Martinez FO, Gordon S, Behmoaras J. Adipoclast: a multinucleated fat-eating macrophage. *BMC Biol*. 2021;19(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01181-3>
47. Liang W, Qi Y, Yi H, Mao C, Meng Q, Wang H, Zheng C. The Roles of Adipose Tissue Macrophages in Human Disease. *Front Immunol*. 2022;13:908749. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908749>
48. Oñate B, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, Ybarra J, Díez-Caballero A, Ballesta-López C, Moscattello F, Herrero J, Badimon L. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J*. 2012;26(10):4327-4236. <https://doi.org/10.1096/fj.12-207217>
49. Strong AL, Hunter RS, Jones RB, Bowles AC, Dutreil MF, Gaupp D, Hayes DJ, Gimble JM, Levi B, McNulty MA, Bunnell BA. Obesity inhibits the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *J Transl Med*. 2016;14:27. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0776-1>
50. Frazier TP, Gimble JM, Devay JW, Tucker HA, Chiu ES, Rowan BG. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells. *BMC Cell Biol*. 2013;14:34. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-34>
51. Lacasa D, Taleb S, Keophipath M, Miranville A, Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology*. 2007;148(2):868-877. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0687>
52. Gustafson B, Smith U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. *J Biol Chem*. 2006;281(14):9507-9516. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512077200>
53. Gustafson B, Gogg S, Hedjazifar S, Jenndahl L, Hammarstedt A, Smith U. Inflammation and impaired adipogenesis in hypertrophic obesity in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(5):E999-E1003. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00377.2009>
54. Wu CL, Diekmann BO, Jain D, Guilak F. Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(8):1079-1087. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.171>
55. Avogaro A, Fadini GP. Mechanisms of ectopic calcification: implications for diabetic vasculopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(5):343-352. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.05>
56. Gaii Via A, McCarthy MB, Francke M, Gennaro Pipino, Mazzocca AD, Nicola Maffulli. Francesco Oliva Hyperglycemia induces osteogenic differentiation of tendon derived mesenchymal stem cells. *J Transl. Sci*. 2021;7(3). <https://doi.org/10.15761/JTS.1000417>
57. Bondarev AD, Tyurin-Kuzmin PA. Insulin-dependent signaling in multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue. *Genes and cells*. 2022;17(3): 33-34. (In Russian). <https://doi.org/10.23868/gc122119>
58. Demidova TY, Zenina SG. Insulin resistance and its role in the development of diabetes and other conditions. current modalities to improve insulin sensitivity. *Russian medical inquiry*. 2019;3(10-2):116-122. (In Russian).
59. Barbagallo I, Li Volti G, Galvano F, Tettamanti G, Pluchinotta FR, Bergante S, Vanella L. Diabetic human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells fail to differentiate in functional adipocytes. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(10):1079-1085. <https://doi.org/10.1177/1535370216681552>
60. Wang L, Zhang L, Liang X, Zou J, Liu N, Liu T, Wang G, Ding X, Liu Y, Zhang B, Liang R, Wang S. Adipose Tissue-Derived Stem Cells from Type 2 Diabetics Reveal Conservative Alterations in Multidimensional Characteristics. *Int J Stem Cells*. 2020;13(2):268-278. <https://doi.org/10.15283/ijsc20028>

Сведения об авторах

Слесарева Тамара Александровна, аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: получение и анализ данных, написание рукописи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0003-0749-4093

Евгения Геннадьевна Учасова, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, Кемерово, бульвар им. академика Леонида Барбараша, стр. 6).

Вклад в статью: получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0003-4321-8977

Дылева Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отделения диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, Кемерово, бульвар им. академика Леонида Барбараша, стр. 6).

Вклад в статью: редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0002-6890-3287

Екатерина Владимировна Белик, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, Кемерово, бульвар им. академика Леонида Барбараша, стр. 6).

Вклад в статью: получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0003-3996-3325

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая лабораторией исследования гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, Кемерово, бульвар им. академика Леонида Барбараша, стр. 6); заведующая кафедрой медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Authors

Dr. Tamara A. Slesareva, MD, PhD Student, Pathological physiology Department, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: data collection and analysis, manuscript writing, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0003-0749-4093

Dr. Evgenia G. Uchasova, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: data collection and analysis, manuscript writing, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0003-4321-8977

Dr. Yuliya A. Dyleva, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0002-6890-3287

Dr. Ekaterina V. Belik, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0003-3996-3325

Prof. Olga V. Gruzdeva, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation); Head of the Medical Biochemistry Department, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Статья поступила: 19.07.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 19.07.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.