

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© Е.Г. Учасова*, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, О.В. Груздева

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, представляют собой взрослые стволовые клетки, наделенные мультипотентными способностями и иммуномодулирующими свойствами, как и мезенхимальные стволовые клетки другого происхождения. Многочисленные исследования показывают, что стволовые клетки жировой ткани участвуют в патологическом процессе могут проявлять провоспалительные свойства и привлекать воспалительные иммунные клетки по соседству. Впоследствии воспаление создает микросреду, приводящую к дисфункции жировой ткани. Примерами такого процесса являются ожирение и сахарный диабет 2 типа, при котором нарушается адипогенез и иницируется резистентность к инсулину. Цель этого обзора состоит в том, чтобы понять роль стволовых клеток жировой ткани в патогенезе ожирения и сахарного диабета 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *стволовые клетки жировой ткани; воспаление; ожирение; сахарный диабет 2 типа.*

ADIPOSE TISSUE-DERIVED MESENCHYMAL STEM: A ROLE IN THE PATHOGENESIS OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Evgenia G. Uchasova*, Yulia A. Dyleva, Ekaterina V. Belik, Olga V. Gruzdeva

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Adipose tissue-derived mesenchymal stem are adult stem cells endowed with multipotent abilities and immunomodulatory properties, like mesenchymal stem cells of other origins. Numerous studies show that adipose tissue stem cells are involved in the pathological process and can exhibit pro-inflammatory properties and attract inflammatory immune cells in the neighborhood. Subsequently, inflammation creates a microenvironment leading to adipose tissue dysfunction. Examples of such a process are obesity and type 2 diabetes mellitus, in which adipogenesis is disrupted and insulin resistance is initiated. The aim of this review is to understand the role of adipose tissue stem cells in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: *adipose tissue stem cells; inflammation; obesity; type 2 diabetes mellitus.*

ВВЕДЕНИЕ

Жировая ткань (ЖТ) является основным местом хранения энергии у человека [1]. В настоящее время известно, что ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) возникают вследствие дисфункции ЖТ. Эндокринные и иммунные функции ЖТ влияют на метаболизм, чувствительность к инсулину и способствуют локальному и системному воспалению [2, 3]. Дифференциальное накопление жира в конкретных анатомических депо является решающим фактором, определяющим клинические исходы ожирения и других метаболических заболеваний. На сегодняшний день в научной литературе есть предположение, что депо-специфические стволовые/стромальные клетки ЖТ (СКЖТ) могут играть ключевую роль в определении различных патофизиологических ролей каждого депо путем модулирования профиля экспрессии генов депо и его адипогенного и иммуномодулирующего потенциала [3].

Всемирная организация здравоохранения определяет ожирение как патологическое или чрезмерное накопление жира, представляющее риск для здоровья [4].

Ожирение развивается из-за дисбаланса между потреблением и расходом энергии организмом и тесно связано с факторами окружающей среды, такими как высококалорийное потребление пищи и малоподвижный образ жизни [3, 5]. В то же время увеличение числа больных ожирением вызывает тревогу, поскольку является фактором риска таких метаболических заболеваний, как СД2 и сердечно-сосудистые заболевания [6, 7].

СД2 в настоящее время приобрел статус глобальной пандемии, особенно в развитых странах мира. В 2016 г. ВОЗ сообщила, что около 8,5% населения мира болеют СД2 [7]. В России число больных СД2 достигает около 4 млн, однако, по результатам эпидемиологического исследования NATION, около половины людей не знают о своем диагнозе [7]. Наиболее значимым модифицируемым фактором риска СД2 является ожирение, поэтому в последнее время появляются исследования, в которых изучается роль ЖТ в развитии СД2. Растущее количество научных работ свидетельствует о том, что дисфункция ЖТ характеризуется нарушением передачи сигналов инсулина, резистентностью к инсулину, гипертрофией адипоцитов и инфильтрацией макрофагов [8].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Таким образом, глубокое понимание вклада депо-специфических СКЖТ в дифференциальные свойства и патогенность различных жировых депо может помочь понять роль СКЖТ в патогенезе СД2 и ожирения и иметь значение для разработки новых терапевтических подходов к лечению этих заболеваний

СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТАЯ ФРАКЦИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

ЖТ состоит из двух основных клеточных фракций: зрелых адипоцитов и стромально-сосудистых клеток, известных как стромально-васкулярная фракция (СВФ). После ферментативного расщепления ЖТ и центрифугирования адипоциты всплывают на поверхность, а клетки СВФ оседают на дне пробирки [9, 10].

СВФ жировой ткани очень гетерогенна и может быть подразделена на 2 части: гемопоэтическая и стромальная [10]. Гемопоэтическая часть включает клетки, которые экспрессируют CD45, к ним относятся лимфоциты (естественные киллеры, хелперные и регуляторные Т-клетки и В-клетки), эозинофилы, нейтрофилы, гемопоэтические предшественники, тучные клетки и макрофаги [9, 11]. Процент макрофагов варьируется в зависимости от наличия патофизиологических состояний, например, ожирение характеризуется моноцитарной/макрофагальной инфильтрацией ЖТ [9, 12].

Стромальная часть жировой СВФ состоит из мезенхимальных и эндотелиальных клеток, связанных с кровеносными сосудами. L. Zimmerlin и соавт. [12] выделили следующие четыре клеточные субпопуляции в стромальном компартменте СВФ, используя проточную цитометрию:

1. перicyты/мезенхимальные стволовые клетки (МСК; CD146+/CD34-/CD31-);
2. предшественники адипоцитов/преадипоциты (CD146-/CD34+/CD31-);
3. эндотелиальные клетки-предшественники (CD31+/CD34+);
4. зрелые эндотелиальные клетки (CD31+/CD34-).

Все клетки стромального компартмента отрицательны по пангематопоэтическому маркеру CD45. В жировой ткани МСК дают начало эндотелиальным предшественникам и преадипоцитам, которые дифференцируются соответственно в эндотелиальные клетки и адипоциты. Таким образом, МСК ЖТ могут поддерживать или увеличивать количество адипоцитов, тем самым модулируя емкость запаса липидов ЖТ, а также ее способность к гомеостазу или регенерации посредством адипогенеза [13]. Культура СВФ генерирует популяцию прикрепившихся клеток, характеризующихся экспрессией мезенхимальных маркеров, включая CD44, CD73, CD90 и CD105, но отрицательных по CD45 и CD31 [14,15]. Эти клетки могут дифференцироваться *in vitro* в зрелые клетки мезодермального происхождения, такие как адипоциты, остеобласты и хондроциты [14]. МСК могут способствовать адипогенезу непосредственно через дифференцировку в эндотелиальные клетки [16], взаимодействуя с эндотелиальными клетками, вызывая образование сосудов [17], или путем секреции ангиогенных факторов, таких как васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста фиброб-

ластов (FGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [18]. Ангиогенный потенциал СКЖТ имеет важное терапевтическое значение. СКЖТ секретируют различные типы химических медиаторов, включая цитокины и факторы роста, обладающие паракринной активностью, которые стимулируют локальную выживаемость и пролиферацию клеток, ангиогенез, дифференцировку локальных стволовых клеток и снижают апоптоз [19, 20]. Более того, СКЖТ могут подавлять смешанную лимфоцитарную реакцию, а их низкая иммуногенность может обеспечить их безопасное использование в аллогенных трансплантатах как часть клеточной регенеративной терапии [21].

Таким образом, способность СКЖТ к дифференцировке и их трофические эффекты напрямую способствуют гомеостазу ЖТ, обновлению клеток, восстановлению тканей и тканевому иммуногенному балансу.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ОЖИРЕНИЕ

На сегодняшний день появляются экспериментальные работы, в которых показано, что ожирение оказывает влияние на дифференцировку стволовых клеток ЖТ. Так, в работе T.P. Frazier и соавт. было показано, что высокий ИМТ у людей с ожирением обратно коррелирует с экспрессией мРНК щелочной фосфатазы и связан со сниженной способностью к остеогенезу СКЖТ *in vitro* [22]. В другом исследовании СКЖТ выделенные из подкожной и висцеральной ЖТ хуже дифференцировались в сторону остеогенного направления, чем СКЖТ у людей без ожирения [23]. Эти наблюдения указывают на то, что остеогенная дифференцировка нарушается при ожирении, что согласуется с работами, в которых показано, что у больных ожирением нарушен процесс восстановления кости и заживления переломов [24].

Однако результаты, касающиеся дифференцировки СКЖТ в адипогенном направлении при ожирении, неоднозначны. Показано, что СКЖТ у лиц с ожирением имеют пониженную способность дифференцироваться в адипоциты *in vitro* по сравнению с людьми с нормальным весом тела, что оценивается по внутриклеточному накоплению липидов и/или экспрессии адипогенных генов [25]. P. Isakson и соавт. предположили, что воспалительное состояние в ЖТ при ожирении может быть причиной нарушения дифференцировки адипоцитов [26]. Действительно, воспалительные цитокины являются антиадипогенными, и возможно, что СКЖТ от пациентов с ожирением несут «память» о подавлении дифференцировки в воспалительной среде *in vivo*, что проявляется нарушением адипогенеза *in vitro*. Провоспалительные макрофаги выделяют факторы, нарушающие адипогенез человека из СКЖТ *in vitro* [27], и существует отрицательная корреляционная зависимость между адипогенной способностью СКЖТ при ожирении и активацией воспалительных генов [9]. Однако в других исследованиях сообщалось, что СКЖТ от доноров с ожирением демонстрировали более высокую экспрессию адипогенных генов, предполагая, что СКЖТ с ожирением более активны в адипогенезе [28]. Так, в исследовании X.Y. Zhu показано, что СКЖТ, выделенные из экспериментальной модели свиней с ожирением (при диете с высоким содержанием жиров), проявляли повышенный адипогенный потенциал по сравнению с таковыми у худых свиней в начале

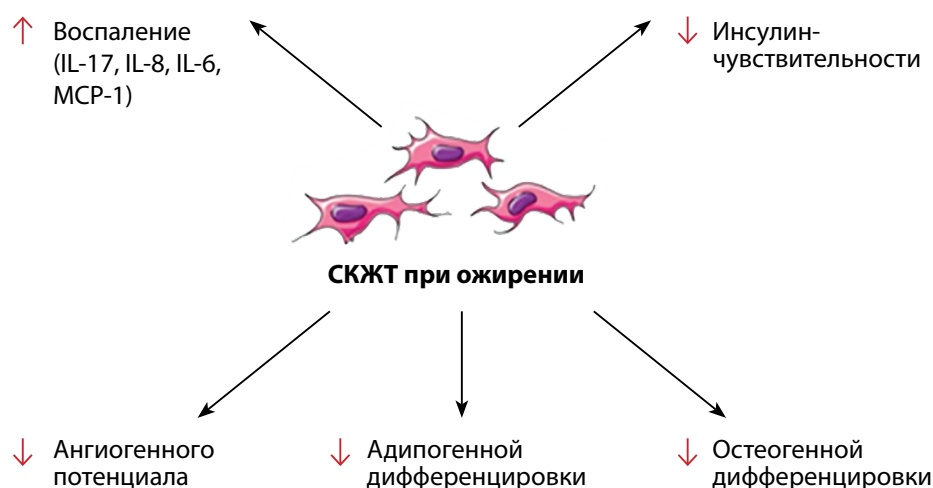


Рисунок 1. Вклад стволовых клеток жировой ткани в развитие ожирения.
Figure 1. The contribution of adipose tissue stem cells to the development of obesity.

развития ожирения [9]. Расхождения между исследованиями о разном влиянии воспаления на адипогенный потенциал МСК могут быть связаны с различиями в методах выделения стволовых клеток и дифференцировки, методах, используемых для оценки адипогенеза, а также введением в исследование пациентов с разными стадиями развития ожирения.

Проангиогенный потенциал СКЖТ также изменяется при ожирении. СКЖТ у людей с ожирением имеют более высокую экспрессию антиангиогенного фактора тромбоспондина (TSP-1), чем СКЖТ у худых людей [26]. Показано, что СКЖТ, полученные у пациентов с ожирением, демонстрируют сниженную способность образовывать капиллярноподобные структуры [27]. Кроме того, внеклеточные везикулы из МСК с ожирением демонстрировали более низкие уровни факторов, связанных с ангиогенезом, и, следовательно, сниженный ангиогенный потенциал по сравнению с везикулами, полученными из СКЖТ людей с нормальным телосложением [29].

Ожирение также изменяет иммуномодулирующие свойства стволовых клеток и их способность секретировать медиаторы. Так, в экспериментальной работе K.R. Silva и соавт. показано, что у пациентов с морбидным ожирением СКЖТ секретируют большие концентрации провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8 [30]. Эти данные согласуются с результатами других групп, показывающих, что МСК лиц с ожирением демонстрируют активацию воспалительных генов, включая IL-6, IL-8, IL-10 и MCP-1, по сравнению с СКЖТ пациентов без ожирения [31, 32]. В дополнение к повышенной экспрессии маркеров воспаления СКЖТ пациентов с ожирением имели повышенную способность к миграции и фагоцитозу по сравнению с СКЖТ лиц с худощавым телосложением. Кроме того, СКЖТ людей с ожирением демонстрируют сниженную способность активировать макрофаги M2 (макрофаги альтернативного пути) и подавлять пролиферацию лимфоцитов [31]. Таким образом, провоспалительные факторы напрямую нарушают дифференцировочный потенциал СКЖТ и изменяют их регенеративную способность.

Ожирение также влияет на пролиферативную способность МСК. Более того, СКЖТ у пациентов с ожирением

более чувствительны к апоптозу, чем МСК, полученные у здоровых людей [32]. При изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе аномалий СКЖТ при ожирении, было отмечено, что нарушение пролиферации и жизнеспособности клеток связано с геномной дестабилизацией и нарушением регуляции белков, контролирующих рост и старение клеток. Ожирение влияет на активность теломеразы, что, в свою очередь, приводит к укорочению теломер, дестабилизации генома и клеточному старению МСК [32].

В совокупности эти данные показывают, что ожирение и другие иммунные метаболические патологии нарушают функциональность СКЖТ, способствуя провоспалительному ответу. Воспаление, в свою очередь, ухудшает адипогенную способность СКЖТ, это может снижать способность генерировать новые адипоциты в различных депо ЖТ, что в конечном итоге приводит к эктопическому накоплению жира. В целом данные большого количества исследований показывают, что СКЖТ являются ключевыми регуляторами иммунного ответа при ожирении.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

СД2 представляет собой сложное аутоиммунное заболевание, характеризующееся потерей функции β -клеток [33]. Известно, что патогенез СД2 связан с системным вялотекущим хроническим воспалением. Переизбыток сначала приводит к гипертрофическому увеличению ЖТ, что, в свою очередь, вызывает дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, способствуя инфильтрации ЖТ иммунными клетками. Далее воспалительные цитокины и хемокины ЖТ высвобождаются в кровоток и воздействуют на различные ткани и клетки, включая ЖТ, печень, мышцы и β -клетки, что в конечном итоге приводит к ухудшению функции β -клеток [34].

По данным различных авторов было показано, что среди пациентов с СД2 нарушена способность к дифференцировке как в адипогенном, так и остеогенном направлениях [35, 36]. В экспериментальном исследовании F.H. Van Tienen и соавт. было обнаружено, что СКЖТ лиц

с СД2 имеют низкие уровни адипогенных генов по сравнению с донорами без диабета [35]. Более того, было обнаружено, что внутриклеточные везикулы МСК переносят и высвобождают не только белки, но и нуклеиновые кислоты, такие как мРНК и некодирующие малые регуляторные РНК, в частности микроРНК (миРНК), которые обладают способностью вызывать плейотропные эффекты на клетках-мишенях [36]. миРНК, в том числе miP-17-5p, miP-24-3p и miP-145-5p, играют существенную роль в патогенезе СД2, влияя на функциональную способность β -клеток, пролиферативную активность, резистентность к инсулину и уровень глюкозы, главным образом посредством фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/АКТ-серин/треонинкиназы (АКТ)-пути [37]. В работе N.C. Cheng и соавт. показано, что у пациентов с СД2 нарушена дифференцировка и пролиферация СКЖТ. Кроме того, в СКЖТ, полученных у пациентов СД2, наблюдалась повышенная экспрессия плюрипотентных маркеров Sox-2, Oct-4 и Nanog [38]. Кроме того, СКЖТ пациенты с СД2 демонстрируют более низкую экспрессию мембранных белков, характерных для стволовых клеток: CD73, CD90 и CD105 [39].

Основываясь на том факте, что остеогенез и адипогенез МСК находятся во взаимной зависимости из-за взаимной репрессии факторов транскрипции RUNX2 (главный регулятор остеогенеза) и PPAR γ (главный регулятор адипогенеза) [40], есть предположение, что подавление адипогенеза может быть результатом активации остеогенеза СКЖТ при СД2. Однако данные об остеогенном потенциале СКЖТ при СД2 весьма противоречивы. Так, в исследовании A. Skubis-Sikora и соавт. было показано, что остеобластная дифференцировка СКЖТ у лиц с СД2 протекала быстрее, чем в группе здоровых добровольцев [40]. СКЖТ (подкожная жировая ткань из брюшной области) пациентов с диабетом имеет более высокий потенциал остеогенеза (увеличение уровня экспрессии генов остеогенеза *BGLAP*, *SPP1*, *ALP*) по сравнению с МСК пациентов без СД2. В другом исследовании были получены противоположные данные, а именно: при диабете наблюдалось снижение остеогенной дифференцировки (уровня экспрессии генов остеогенеза *Notch1*, *Hes1*, *Hey1*, *Runx2* и *Opn*) [41–43]. Стоит отметить, что данное исследование выполнено на экспериментальных животных (мышях), и, возможно, различия в дифференцировке связаны с видовой специфичностью.

Таким образом, инсулинорезистентность при СД2 влияет на дифференцировку СКЖТ, скорее всего, приводит к увеличению остеогенного и снижению адипогенного потенциала, что, в свою очередь, ведет к нарушению образования новых жировых депо и усугублению течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время все большее внимание исследователей привлекают СКЖТ и их роль в патогенезе различных заболеваний. Было высказано предположение, что хроническая воспалительная среда частично ответственна за дисфункцию МСК, вызванную такими заболеваниями, как ожирение и СД2, поскольку провоспалительные цитокины оказывают сильное негативное влияние на пролиферацию, активацию и регенеративную способность МСК. Более того, клеточные события, происходящие в окружающих жировых тканях, такие как метаболическое перепрограммирование, окислительный стресс и гипоксия, запускают раннее старение, апоптоз и нарушают иммуномодулирующую активность СКЖТ. Тем не менее понимание роли стволовых клеток может иметь значение для разработки новых терапевтических подходов к лечению метаболических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники 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».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов: Учасова Е.Г. — концепция статьи, поиск и анализ научной литературы, написание статьи, внесение существенных правок, Дылева Ю.А. — концепция статьи, поиск и анализ научной литературы, написание статьи; Белик Е.В. — концепция статьи, поиск и анализ научной литературы, написание статьи; Груздева О.В. — концепция статьи, написание статьи, окончательная правка, утверждение конечного варианта статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Silva KR, Baptista LS. Adipose-derived stromal/stem cells from different adipose depots in obesity development. *World J Stem Cells*. 2019;11(3):147-166. doi: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v11.i3.147>
2. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol*. 2012;205(2):194-208. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x>
3. de Ferranti S, Mozaffarian D. The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. *Clin Chem*. 2008;54(6):945-955. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.100156>
4. Глобальный отчет по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [*Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization; 2018. License CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)].
5. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev*. 2004;5(3):145-151. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00144.x>
6. Pestel J, Chehimi M, Bonhomme M, et al. IL-17A contributes to propagation of inflammation but does not impair adipogenesis and/or insulin response, in adipose tissue of obese individuals. *Cytokine*. 2020;126(3):154865. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2019.154865>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Учасова Евгения Геннадьевна**, к.м.н. [Evgenia G. Uchasova, MD, PhD]; адрес: Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6 [address: 6, Sosnovyy Bul'var, 650002 Kemerovo, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4321-8977>; eLibrary SPIN: 1539-5332; e-mail: evg.uchasova@yandex.ru

Дылева Юлия Александровна, к.м.н. [Yulia A. Dyleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>; e-mail: dyleva87@yandex.ru

Белик Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Belik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-3325>; eLibrary SPIN: 5705-9143; e-mail: sionina.ev@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н., профессор [Olga V. Gruzdeva, MD, PhD, professor], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>; eLibrary SPIN: 4322-0963; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Груздева О.В. Стволовые клетки жировой ткани: роль в патогенезе ожирения и сахарного диабета 2 типа // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 245-250. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12985>

TO CITE THIS ARTICLE:

Uchasova EG, Dyleva YuA, Belik EV, Gruzdeva OV. Adipose tissue — derived mesenchymal stem: a role in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):245-250. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12985>