Кардиологический вестник
2022, Т. 17, №4, с. 38–45
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704138

Russian Cardiology Bulletin
2022, Vol. 17, No. 4, pp. 38–45
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704138

Секреторная активность мезенхимальных клеток эпикарда и жировой ткани в условиях провоспалительного и противовоспалительного микроокружения

© Е.С. ЗУБКОВА[1], К.В. ДЕРГИЛЕВ[1], А.А. ГУСЕВА[1], Е.И. РАТНЕР[1], М.Ю. МЕНЬШИКОВ[1], Е.В. ПАРФЕНОВА[1, 2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обнаружены практически во всех тканях и активно используются в регенеративной медицине благодаря своей способности к секреции ростовых факторов и цитокинов. Восстановление поврежденной сердечной ткани также связано с формированием мезенхимальных клеток (МК) из эпикарда в результате активации эпителиально-мезенхимального перехода. В ходе регенеративных процессов, начинающихся при повреждении ткани, МСК находятся под воздействием гуморальных факторов внеклеточного микроокружения, меняющегося по мере восстановления ткани.

Цель исследования. Оценить влияние факторов контролируемого микроокружения на секреторную активность МК эпикарда и МСК жировой ткани (МСК ЖТ).

Результаты. Мы обнаружили, что МК эпикарда и МСК ЖТ характеризуются высоким уровнем секреции ростовых факторов FGF2 и VEGF, факторов дифференцировки воспалительных клеток G-CSF и GM-CSF и медиаторов воспаления MCP1 MCP3, RANTES, IL6, IL8. Секреция противовоспалительных интерлейкинов IL4, IL13, IL1Ra была умеренной или низкой. Несмотря на то что в целом секреция большинства факторов активнее в МК эпикарда, МСК ЖТ в большинстве случаев демонстрировали более выраженный ответ на действие интерлейкина-4 (IL4), фактора некроза опухолей (TNFα) и патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) — липополисахарид (LPS) и полиинозиновую-полицитидиловую кислоту (*p*(I:C)).

Заключение. Проведенное исследование выявило существенные различия в секреторной активности и способности к регуляции секреции между МК эпикарда и МСК ЖТ, отражающими специфику молекулярных механизмов, опосредующих эти процессы. Полученные данные расширяют представления о репаративных свойствах эпикарда и могут быть использованы в разработке подходов к лечению заболеваний сердца.

Ключевые слова: *эпикард, мезенхимальные стволовые клетки, эпителиально-мезенхимальный переход, цитокины, ростовые факторы, секреция, воспаление.*

Информация об авторах:
Зубкова Е.С. — https://orcid.org/0000-0002-0512-3670
Дергилев К.В. — https://orcid.org/0000-0003-2712-4997
Гусева А.А. — https://orcid.org/0000-0002-2933-7374
Ратнер Е.И. — https://orcid.org/0000-0003-0920-4029
Меньшиков М.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-9949-0534
Парфенова Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-0969-5780
Автор, ответственный за переписку: Меньшиков М.Ю. — e-mail: myumensh@mail.ru

Как цитировать:
Зубкова Е.С., Дергилев К.В., Гусева А.А., Ратнер Е.И., Меньшиков М.Ю., Парфенова Е.В. Секреторная активность мезенхимальных клеток эпикарда и жировой ткани в условиях провоспалительного и противовоспалительного микроокружения. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):38–45. https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704138

Secretory activity of epicardial and adipose mesenchymal cells in pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment

© E.S. ZUBKOVA[1], K.V. DERGILEV[1], A.A. GUSEVA[1], E.I. RATNER[1], M.YU. MENSHIKOV[1], YE.V. PARFYONOVA[1, 2]

[1]Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the influence of controlled microenvironment factors on secretory activity of epicardial and adipose mesenchymal cells.

Results. We found that epicardial and adipose mesenchymal cells were characterized by active secretion of growth factors (FGF2 and VEGF, inflammatory cell differentiation factors G-CSF and GM-CSF, inflammatory mediators MCP1 MCP3, RANTES,

IL6, IL8). Release of anti-inflammatory interleukins IL4, IL13, IL1Ra, was moderate or low. In general, release of most factors was more active in epicardial mesenchymal cells. Nevertheless, adipose mesenchymal cells had more pronounced response to interleukin-4 (IL4), tumor necrosis factor (TNF) and pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), i.e. lipopolysaccharide (LPS) and polyinosinic:polycytidylic acid (p(I:C)).

Conclusion. We revealed significant differences in secretory activity and regulation ability between epicardial and adipose mesenchymal cells. These differences determine specificity of molecular mechanisms mediating these processes. The findings expand understanding of reparative properties of epicardium and can be used in development of approaches to the treatment of heart diseases.

Keywords: *epicardium, mesenchymal stem cells, epithelial-mesenchymal transition, cytokines, growth factors, secretion, inflammation.*

Information about the authors:
Zubkova E.S. — https://orcid.org/0000-0002-0512-3670
Dergilev K.V. — https://orcid.org/0000-0003-2712-4997
Guseva A.A. — https://orcid.org/0000-0002-2933-7374
Ratner E.I. — https://orcid.org/0000-0003-0920-4029
Menshikov M.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-9949-0534
Parfyonova Ye.V. — https://orcid.org/0000-0002-0969-5780
Corresponding author: Menshikov M.Yu. — e-mail: myumensh@mail.ru

To cite this article:
Zubkova ES, Dergilev KV, Guseva AA, Ratner EI, Menshikov MYu, Parfyonova YeV. Secretory activity of epicardial and adipose mesenchymal cells in pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):38–45. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704138

Введение

Разработка и совершенствование подходов к успешному восстановлению и регенерации поврежденного миокарда остается актуальной проблемой современной кардиологии, требующей решения. В течение последних десятилетий внимание исследователей привлечено к изучению клеточных и молекулярных механизмов репарации, в которых существенную роль играют мезенхимальные стволовые клетки (МСК). МСК обнаруживаются практически во всех органах и тканях организма, активно участвуя в их формировании, росте и жизнедеятельности [1]. В настоящее время разработаны методы эффективного получения МСК из ряда тканей, что позволяет успешно использовать их в регенеративной медицине. МСК образуются в результате дифференцировки периваскулярных или муральных клеток — перицитов [2] — и могут быть выделены из любой васкуляризированной ткани [3].

В последние годы внимание исследователей, занимающихся проблемой эмбриогенеза сердца и его репарации, привлечено к роли в этих процессах эпикарда — мембраноподобного слоя, покрывающего миокард снаружи и представленного гетерогенной популяцией клеток. В эмбриональный период эпикард играет ключевую роль в развитии сердца, подвергаясь эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) с образованием гладкомышечных сосудистых клеток, перицитов, фибробластов и ряда других, мигрирующих в миокард и участвующих в формировании сосудистого русла и образовании внеклеточного матрикса. Эта эмбриональная программа активируется во взрослом состоянии при повреждении сердечной ткани, давая начало клеткам, играющим роль в образовании сосудистой ткани, а также паракринно стимулирующим репаративные процессы [4]. Из выделенных эпикардиальных клеток *in vitro* можно получить мезенхимальные, индуцируя ЭМП с помощью трансформирующего ростового фактора β (TGFb) [5] или при низкой плотности клеточной культуры [6]. Полученные таким образом эпикардиальные мезенхимальные клетки (МК) морфологически напоминают МСК, экспрессируют в большом количестве мезенхимальные маркеры CD44, CD90, CD105 и HLA-ABC и могут дифференцироваться в остеогенном направлении [6]. В ряде исследований было показано, что эпикардиальные МК обладают способностью дифференцироваться и в адипоциты при участии рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором-γ (PPAR-γ), рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1-R), прокинетицина-2, предсердного натрийуретического пептида (ANP) и сигнального пути Notch [7—11]. Суммируя вышеизложенные данные, можно предположить, что в результате ЭМП из эпикарда образуются МК, по многим своим характеристикам напоминающие МСК.

Накопленный к настоящему моменту экспериментальный опыт свидетельствует, что МСК, также как и иммунные клетки (лимфоциты и макрофаги) [12, 13] способны менять свой фенотип в условиях про- и противовоспалительного микроокружения [14]. В то же время данные, характеризующие аналогичные процессы в эпикардиальных МК, на текущий момент отсутствуют.

В настоящей работе проведен сравнительный анализ секреторного профиля МК, получаемых из эпикарда и МСК жировой ткани (МСК ЖТ), и выявлены специфические особенности его изменения в ответ на действие IL4, фактора некроза опухолей (TNFα) и патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) — липополисахарид (LPS) и полиинозиновая-полицитидиловая кислота *(p*(I:C).

Материал и методы

Получение клеток эпикарда

Клетки эпикарда были получены из ушка правого предсердия в ходе операции аорто-коронарного шунтирования, проводимой в Отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России

с письменного согласия пациента. Исследование одобрено Этическим комитетом данного учреждения. Выделение клеток эпикарда проводили по описанной методике [6]. Клетки культивировали на культуральном пластике, покрытом желатином (Sigma), в среде M199/DMEM (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с низким содержанием глюкозы с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, антибиотиков и 10 мкМ ингибитора SB431542 (Miltenyi Biotec, Германия). Среду меняли каждые двое суток. Эпителиально-мезенхимальный переход клеток эпикарда индуцировали добавлением 10 нг/мл TGFβ (R&D Systems, США) на 3 дня.

МСК ЖТ были получены из коллекции человеческих биоматериалов Института Регенеративной медицины (Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, collection ID:MSU_MSC_AD; repository catalogue at www.human.depo.msu.ru). Клетки культивировали в среде роста ADSC Basal Medium (PT-3273) с добавками ADSC-GM Supplement Kit (PT-4503) (Lonza, Швейцария) до достижения 70—80% конфлюэнтности. Далее клетки пассировали, применяя раствор Версена и 0,05% раствор трипсина. В работе использовались клетки не старше 4 пассажа.

Подготовка кондиционированных сред

Клетки эпикарда предварительно инкубировали в присутствии 10 нг/мл TGFβ для перевода их в мезенхимальное состояние. МСК культивировали до 60—70% конфлюэнтности. Агонисты TLR-рецепторов — бактериальный LPS (10 нг/мл) и *p*(I:C) (1 мкг/мл) (Sigma-Aldrich-Merck) — добавляли на 1 ч, далее клетки отмывали 3 раза средой культивирования и собирали кондиционированные среды через 48 ч после индукции поляризации. Для изучения возможности влияния цитокинов на профиль секреции использовали IL4 (25 нг/мл) и TNFα (5 нг/мл). Клетки инкубировали в присутствии данных цитокинов в течение 18 ч (*overnight*), далее их отмывали 3 раза средой культивирования и собирали кондиционированные среды через 24 ч, которые центрифугировали при 400g 5 мин. Полученный супернатант центрифугировали при 2000g 10 мин, замораживали и хранили при 70 °C не более 1 мес.

Мультиплексный иммунноанализ

Для определения концентрации цитокинов использовали набор MILLIPLEX MAP 41 Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYTMAG-60K-PX4141, Merck KGaA, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Предварительно готовили разведения смеси белковых стандартов и по 25 мкл каждого разведения стандарта; контрольные смеси (предоставлены производителем) и кондиционированные среды вносили в 96-луночный планшет в 2 повторах. Далее в лунки добавляли суспензию флуоресцентных магнитных микросфер, покрытых специфическими аналит-связывающими антителами. Планшет запечатывали фольгой и инкубировали в течение 18 ч при температуре +4 °C на орбитальном шейкере. После этого планшет промывали три раза, инкубировали с детектирующим конъюгированным с биотином антителом в течение 1 ч при комнатной температуре, затем промывали и инкубировали со стрептавидин-фикоэритрином еще 30 мин. Количественную оценку проводили с помощью флуоресцентного анализатора MAGPIX (Luminex, США). Полученные данные оценивались с помощью программного обеспечения xPONENT 4.3.229.0. Концентрацию цитокинов (пг/мл) в кондиционированных средах определяли с помощью кривой зависимости средней интенсивности флуоресценции от концентрации стандарта.

Статистический анализ

Данные представлены как среднее +/– стандартная ошибка среднего. Достоверность между анализируемыми группами данных оценивали с помощью непарного t-критерия Стьюдента (* — $p<0,01$; ** — $p<0,001$). Тепловые карты средних концентраций цитокинов, нормированных к соответствующим контролям, получены с помощью программы Heatmapper [15].

Результаты и обсуждение

TGFβ является мощным стимулятором эпидермально-мезенхимального перехода (ЭМП), дающего начало формированию МК в различных типах тканей [16, 17]. В нашей работе мы оценили образование МК из клеток эпикарда в процессе их культивирования в присутствии TGFβ.

Как видно на **рис. 1, а**, добавка TGFβ к культуре клеток эпикарда способствует потере ими эпителиальной морфологии и приобретению веретеновидной формы, свойственной МК. Помимо индукции морфологических изменений, TGFβ способствует снижению уровня секреции эпидермального фактора роста (EGF), характерного для эпителия [18, 19], и усилению секреции маркеров МК — основного фактора роста фибробластов (FGF2) и сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF **(рис. 1, б)**.

Сравнение секреторных профилей МК, получаемых из эпикарда, и «классических» МСК ЖТ **(см. рис. 1, б)** показывает, что обе клеточные популяции секретируют широкий спектр факторов, относящихся к факторам роста (EGF, FGF2, VEGF, PDGFAA), стимуляторам дифференцировки воспалительных и гемопоэтических клеток (G-CSF, GM-CSF, Flt-3L, IL-7), факторам клеточного хемотаксиса (eotaxin, fractalkine, GRO/CXCL1, MDC/CCL22, MCP-3, MCP-1, MIP-1A, RANTES), модуляторам иммунного ответа (IFNa), факторам воспаления (IL-6, IL8) и противовоспалительным факторам (IL4, IL13).

Секреция широкого спектра биологически активных факторов является основной характеристикой МСК, определяющей их роль в естественных процессах репарации. Паракринный эффект опосредует большинство эффектов МСК и при их использовании для лечения ряда заболеваний. В то же время мезенхимальные производные эпикарда секретируют ряд факторов, регулирующих клеточную пролиферацию (FGF-2), дифференцировку (G-CSF, GM-CSF), а также хемотаксис воспалительных клеток (MCP-1, MIP-1α, RANTES) в более высоких концентрациях, чем МСК ЖТ, что, вероятно, отражает их функции в поврежденном миокарде.

В большинстве тканей МСК имеют собственную нишу, локализуясь вблизи сосудистой сети, и поэтому вступают в тесный контакт с клетками сосудистого русла, а также с клеточными компонентами сосудистого кровотока. В поврежденной области МСК подвергаются многочисленным воздействиям со стороны окружающих клеточных компонентов, их побочных продуктов и ПАМП. Эти воздействия могут вызывать значительные изменения в физиологии

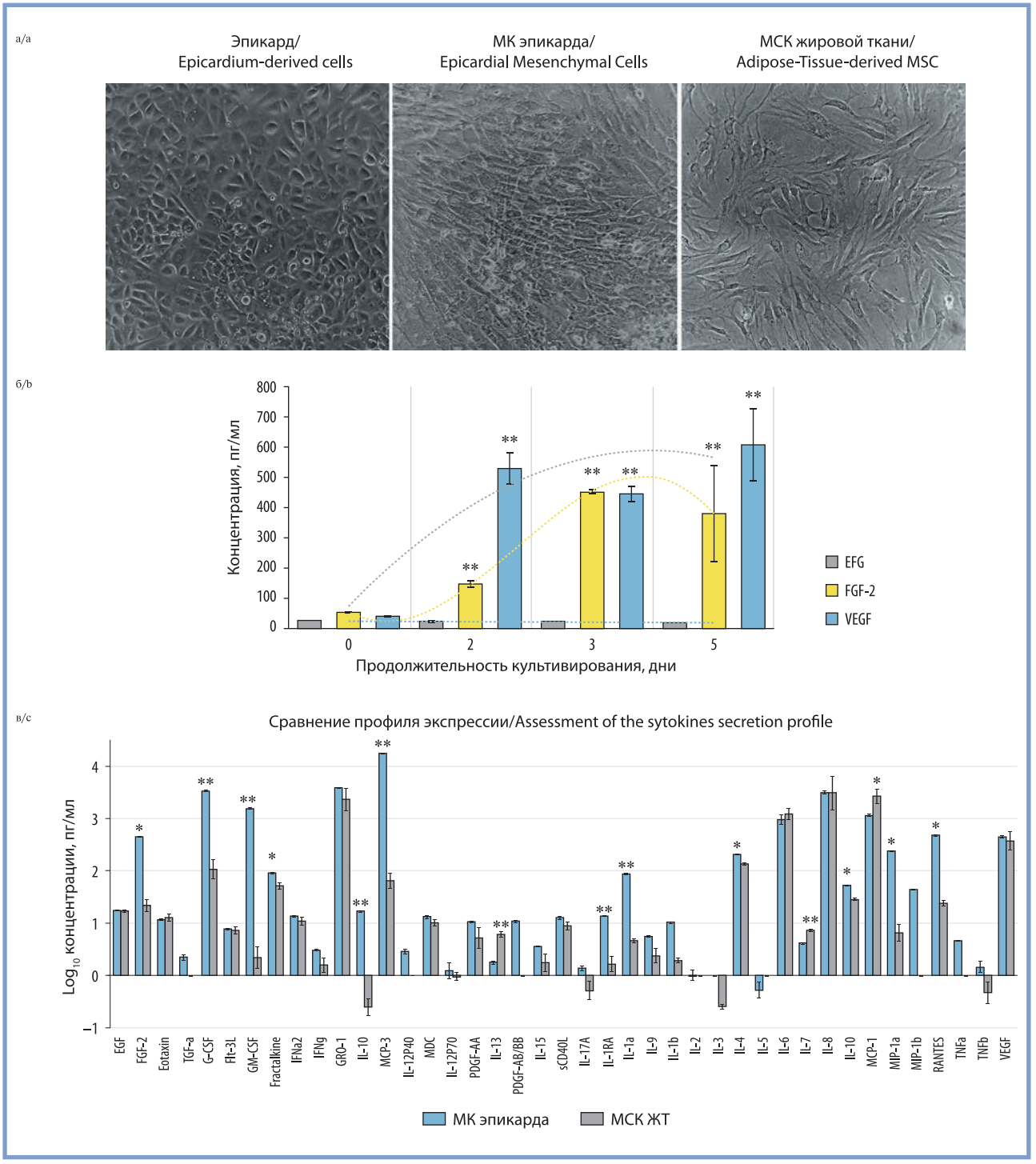

Рис. 1. **Результаты исследования.**
а — репрезентативные световые фотомикрографии монослоя клеток эпикарда человека (слева), МК, полученных из эпикарда путем обработки TGFβ1 (10 нг/мл, 72 ч) (в центре) и МСК ЖТ (справа) при x100 увеличении. Изображения демонстрируют изменения в морфологии клеток в результате эпителиально-мезенхимального перехода; б — гистограмма зависимости секреции EGF, FGF-2 и VEGF от времени культивирования клеток эпикарда в присутствии 10 нг/мл TGFβ1. Здесь и на **рис. 2** концентрации цитокинов в кондиционированных средах оценивались с помощью мультиплексного иммунноанализа (Magpix, Luminex, США). Достоверность отличий исследуемых параметров от исходной временной точки («0»): * — $p<0,01$; ** — $p<0,001$; в — репрезентативные результаты сравнительного мультиплексного иммуноанализа (Magpix, Luminex, США) количества продуцируемых цитокинов в супернатантах МК, полученных из эпикарда человека, и МСК, полученных из жировой ткани.

Fig. 1. **Study results.**
a — representative light microscope images of human epicardial cell monolayer (left), epicardium-derived mesenchymal cells obtained by TGFb1 treatment (10 ng/ml, 72 hours) (center) and adipose mesenchymal cells (right) under 100-fold magnification. Images demonstrate changes in cell morphology following epithelial-mesenchymal transition; b — time dependence of EGF, FGF-2 and VEGF release by epicardial cells in the cpresence of TGFb1 10 ng/ml. Hereinafter **(fig. 2)** cytokine concentrations in conditioned media were assessed by multiplex immunoassay (Magpix, Luminex). Significance of differences compared to baseline point («0»): * — $p<0.01$; ** — $p<0.001$; c — representative multiplex immunoassay (Magpix) comparing the amount of cytokine release between human epicardium-derived and adipose tissue-derived mesenchymal cell supernatants.

МСК, влияя на спектр секретируемых факторов. Следовательно, МСК вынуждены адаптироваться к среде, изменяющейся в процессе заживления тканей, и эти адаптивные изменения в физиологии клеток, способствующие жизнеспособности МСК, могут активно использоваться в медицинских целях при создании клеточных популяций, наиболее подходящих для применения в конкретных случаях.

На следующем этапе исследования мы провели сравнительный анализ изменений секреторного профиля МК, получаемых из эпикарда и МСК ЖТ в ответ на действие IL4, TNFα, LPS и *p*(I:C).

Результаты измерения концентраций цитокинов в кондиционированных средах методом мультиплексного иммунного анализа, представленные на **рис. 2, а** в виде тепловых карт, свидетельствуют о том, что МК, полученные из клеток эпикарда, и МСК ЖТ существенно изменяют свой секреторный профиль в условиях предполагаемого провоспалительного (LPS и TNFα) и противовоспалительного (IL4 и *p*(I:C)) микроокружения. Эти факторы выбирались на основе группы A. Betancourt и соавт. [14], которые показали, что агонист TLR4 — LPS — и агонист TLR3 —*p*(I:C) — «поляризуют» МСК по аналогии с макрофагами в про- и противовоспалительный фенотипы. IL4 вошел в исследование, также ориентируясь на его поляризующее действие на макрофаги, а TNFα — основываясь на наших предыдущих наблюдениях [20].

Сопоставление наблюдаемых изменений спектра секретируемых факторов в процессе поляризации выявило существенные различия между МК эпикарда и МСК ЖТ **(рис. 2, б)**. Так, EGF секретируется на одинаковом уровне в обоих типах клеток. Секреция этого фактора усиливается в МК эпикарда после поляризации IL4, в МСК ЖТ — под

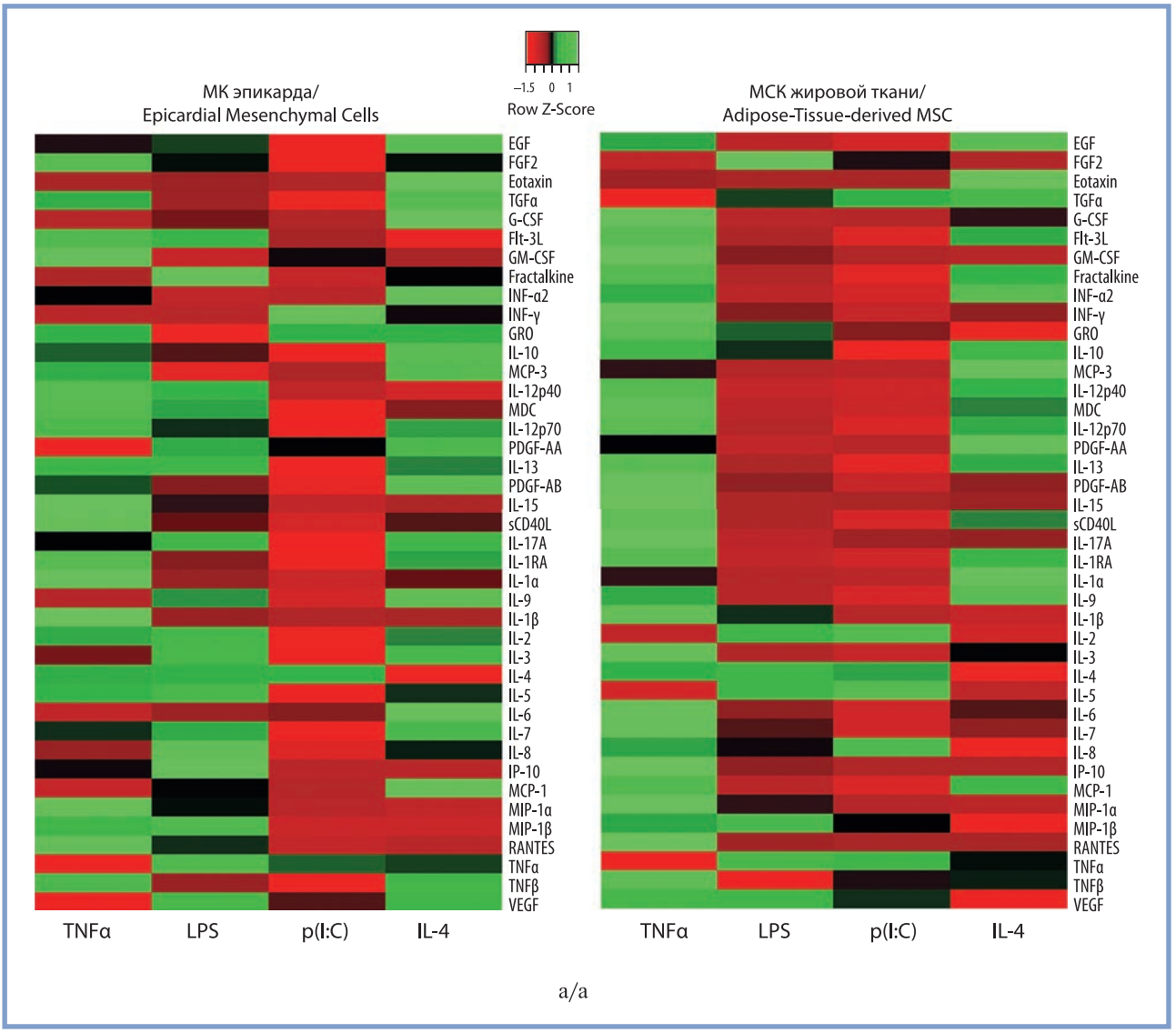

Рис. 2, а. **Тепловые карты и гистограммы.**
а — тепловые карты средних изменений величин секреции цитокинов и ростовых факторов в условиях стимуляции цитокинами TNFα, интерлейкином-4 или микробными факторами — LPS и *p*(I:C) — относительно интактного контроля в МК эпикарда и жировой ткани.

Fig. 2, a. **Heatmaps and histograms.**
a — heatmaps showing average changes in release of cytokines and growth factors under stimulation by cytokines TNFα, IL4 and microbial stimuli (LPS or p(I:C)) compared to intact control in epicardium-derived and adipose tissue-derived mesenchymal cell.

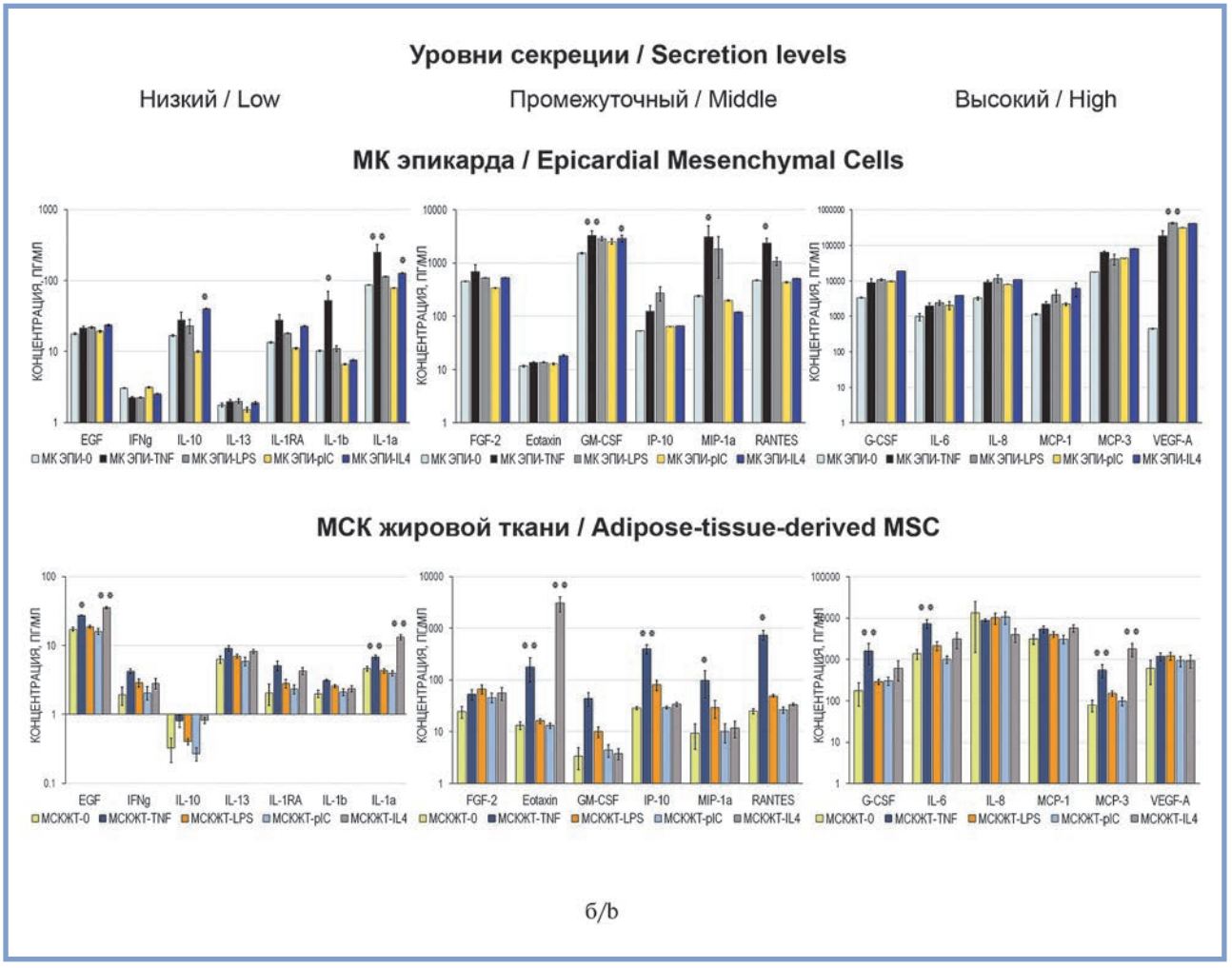

Рис. 2, б. **Тепловые карты и гистограммы.**
б — гистограммы, характеризующие влияние поляризующих агентов на секрецию цитокинов низкого, промежуточного и высокого уровня. МСК ЭПИ — МСК эпикарда; МСК ЖТ — МСК жировой ткани. * — $p<0,01$; ** — $p<0,001$.

Fig. 2, b. **Heatmaps and histograms.**
b — histograms characterizing the effect of polarizing agents on low, intermediate and high cytokine secretion.

влиянием TNFα и IL4. INFg также секретируется обоими типами клеток на одинаковом уровне. В МСК ЖТ секреция этого цитокина усиливается после инкубации с TNFα.

Секреция противовоспалительных цитокинов также имеет свои особенности в обоих типах клеток. IL10 секретируется в высокой степени в МК эпикарда, при этом поляризация IL4 вызывает дополнительное усиление секреции этого цитокина. В МСК ЖТ его содержание близко к следовым количествам. Уровень секреции IL13 существенно выше в МСК ЖТ, чем в МК эпикарда, и не изменяется при поляризации клеток. Уровень секреции IL-1RA выше в МК эпикарда. В обоих типах клеток она усиливается при добавлении TNFα и IL4.

Провоспалительные цитокины, IL1β и IL1α, имеют более высокий уровень секреции в МК эпикарда, усиливающийся в присутствии TNFα и IL4. Секреция FGF2 выше в МК эпикарда, чем в МСК ЖТ.

Уровень секреции эотаксина, фактора привлечения эозинофилов, участвующего в развитии аллергических реакций, примерно одинаков в обоих клеточных типах, однако в МСК ЖТ наблюдается его значительное усиление в присутствии TNFα и драматичное — в присутствии IL4. Эти данные косвенно могут указывать на то, что кондиционированные среды МК эпикарда менее иммунногенны, чем среды МСК ЖТ.

МК эпикарда секретируют большие количества GM-CSF и его экспрессия усиливается при всех видах поляризации, в МСК ЖТ она менее выражена и усиливается только при действии TNFα.

IP10 секретируется на сравнимом уровне в обоих типах клеток, однако в МСК ЖТ его секреция усиливается при добавлении TNFα. Секреция MIP1a более высока в МСК эпикарда, в обоих типах клеток наблюдается ее усиление в присутствии TNFα, и в меньшей степени — в присутствии LPS. Секреция RANTES, исходно более высокая в МСК эпикарда, в обоих клеточных популяциях увеличивается в присутствии TNFα.

Цитокины, имеющие высокий уровень секреции, сохраняют его в различных условиях поляризации. При этом секреция G-CSF, IL6, MCP3 в МСК ЖТ потенцируется TNFα, однако имеет тенденцию к усилению и в присутствии противовоспалительного цитокина IL-4. В МК эпикарда

секреция ангиогенного фактора VEGF усиливается на несколько порядков при всех видах воздействия, что, видимо, свидетельствует о драматичном усилении ангиогенного потенциала этих клеток.

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что МК эпикарда и жировой ткани имеют ряд различий как в уровне секретируемых цитокинов, так и в характере их регуляции про- и противовоспалительными факторами. Среди выявляемых факторов секреции можно выделить те, секреция которых усиливается TNFα: IL1β, GM-CSF, G-CSF, IP10, MIP1A, RANTES, IL6. К цитокинам, секреция которых потенцируется воспалительным фактором (TNFα) и противовоспалительным цитокином IL4, относятся IL1α, eotaxin, MCP3, и EGF. В то же время секреция ростовых факторов FGF2 и VEGF стимулируется при всех выбранных нами условиях поляризации МСК.

МК эпикарда в целом характеризуются значительно более высоким, чем МСК ЖТ, уровнем секреции цитокинов. С другой стороны, усиление секреции цитокинов клетками жировой ткани под влиянием микроокружения носит более выраженный характер, чем в случае МСК эпикарда. Таким образом, МК эпикарда более активны в секреторном отношении, чем МСК ЖТ, в меньшей степени подвержены воздействию внеклеточного окружения и обладают выраженным ангиогенным потенциалом. Кроме того, подверженность МСК ЖТ воздействию про- и противовоспалительных факторов свидетельствует о высокой адаптивности их паракринной активности в условиях протекания репаративных процессов.

Заключение

Процессы репаративной регенерации сердца, наблюдаемые у низших позвоночных, крайне слабо представлены в сердце млекопитающих. Современная медицина не имеет в своем арсенале средств, позволяющих восстановить утраченные при повреждении клетки сердца. Решить эту проблему можно как с помощью стимуляции эндогенных регенеративных процессов, так и путем замещения утраченных клеток сердца трансплантированными клетками.

Проведенное исследование показало, что МК, образующиеся из эпикарда, обладают высокой секреторной активностью, что, вероятно, может способствовать протеканию репаративных процессов в миокарде. С другой стороны, под влиянием микроокружения МК эпикарда изменяют паракринную активность менее выраженно, чем МСК, и между этими типами клеток нельзя ставить знак равенства. В то же время МК эпикарда могут быть перспективным клеточным типом для использования в регенеративной медицине. Таким образом, полученные данные могут способствовать развитию подходов к клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГЗ НИР (№НИОКТР 121031300093-3) и Российского научного фонда (грант РНФ №19-15-00384-П).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tonk CH, Witzler M, Schulze M, Tobiasch E. Mesenchymal Stem Cells. In: Brand-Saberi, B. (eds) Essential Current Concepts in Stem Cell Biology. Learning Materials in Biosciences. Springer, Cham. 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33923-4
2. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng PN, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badylak S, Buhring HJ, Giacobino JP, Lazzari L, Huard J, Péault B. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*. 2008;3(3):301-313. https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.07.003
3. Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Translational Medicine*. 2017;6(6):1445-1451. https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051
4. Smits AM, Dronkers E, Goumans MJ. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: Their origin, role and fate. *Pharmacological Research*. 2018;127:129-140. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.020
5. Moerkamp AT, Lodder K, van Herwaarden T, Dronkers E, Dingenouts CK, Tengström FC, van Brakel TJ, Goumans MJ, Smits AM. Human fetal and adult epicardial-derived cells: a novel model to study their activation. *Stem Cell Research and Therapy*. 2016;7(1):174. https://doi.org/10.1186/s13287-016-0434-9
6. van Tuyn J, Atsma DE, Winter EM, van der Velde-van Dijke I, Pijnappels DA, Bax NA, Knaän-Shanzer S, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE, van der Laarse A, van der Wall EE, Schalij MJ, de Vries AA. Epicardial cells of human adults can undergo an epithelial-to-mesenchymal transition and obtain characteristics of smooth muscle cells in vitro. *Stem Cells*. 2007;25(2):271-278. https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0366
7. Yamaguchi Y, Cavallero S, Patterson M, Shen H, Xu J, Kumar SR, Sucov HM. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: a novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPARγ activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(7):2070-2075. https://doi.org/10.1073/pnas.1417232112
8. Suffee N, Moore-Morris T, Farahmand P, Rücker-Martin C, Dilanian G, Fradet M, Sawaki D, Derumeaux G, LePrince P, Clément K, Dugail I, Puceat M, Hatem SN. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(5):771-780. https://doi.org/10.1073/pnas.1610968114
9. Zangi L, Oliveira MS, Ye LY, Ma Q, Sultana N, Hadas Y, Chepurko E, Später D, Zhou B, Chew WL, Ebina W, Abrial M, Wang QD, Pu WT, Chien KR. Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor-Dependent Pathway Drives Epicardial Adipose Tissue Formation After Myocardial Injury. *Circulation*. 2017;135(1):59-72. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022064
10. Qureshi R, Kindo M, Boulberdaa M, von Hunolstein JJ, Steenman M, Nebigil CG. A Prokineticin-Driven Epigenetic Switch Regulates Human Epicardial Cell Stemness and Fate. *Stem Cells*. 2018;36(10):1589-1602. https://doi.org/10.1002/stem.2866
11. Liu B, Wang D, Xiong T, Liu Y, Jing X, Du J, She Q. Inhibition of Notch Signaling Promotes the Differentiation of Epicardial Progenitor Cells into Adipocytes. *Stem Cells International*. 2021;2021:8859071. https://doi.org/10.1155/2021/8859071.
12. Bhaumik S, Basu R. Cellular and Molecular Dynamics of Th17 Differentiation and its Developmental Plasticity in the Intestinal Immune Response. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:254. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00254
13. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *European Journal of Pharmacology*. 2020;877:173090. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173090
14. Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, Betancourt AM. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an Immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One*. 2010;5(4):e10088. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010088

15. Babicki S, Arndt D, Marcu A, Liang Y, Grant JR, Maciejewski A, Wishart DS. Heatmapper: web-enabled heat mapping for all. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(W1):147-153. https://doi.org/10.1093/nar/gkw419
16. Cao J, Poss KD. The epicardium as a hub for heart regeneration. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(10):631-647. https://doi.org/10.1038/s41569-018-0046-4
17. Moustakas A, Heldin CH. Mechanisms of TGFβ-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5(7):63. https://doi.org/10.3390/jcm5070063
18. Suzuki A, Sekiya S, Gunshima E, Fujii S, Taniguchi H. EGF signaling activates proliferation and blocks apoptosis of mouse and human intestinal stem/progenitor cells in long-term monolayer cell culture. *Laboratory Investigation*. 2010;90(10):1425-1436. https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.150
19. Cheaito K, Bahmad HF, Jalloul H, Hadadeh O, Msheik H, El-Hajj A, Mukherji D, Al-Sayegh M, Abou-Kheir W. Epidermal Growth Factor Is Essential for the Maintenance of Novel Prostate Epithelial Cells Isolated From Patient-Derived Organoids. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:571677. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.571677
20. Zubkova ES, Beloglazova IB, Makarevich PI, Boldyreva MA, Sukhareva OY, Shestakova MV, Dergilev KV, Parfyonova YV, Menshikov MY. Regulation of Adipose Tissue Stem Cells Angiogenic Potential by Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2016;117(1):180-196. https://doi.org/10.1002/jcb.25263

Поступила 11.10.2022
Received 11.10.2022
Принята к печати 19.10.2022
Accepted 19.10.2022