

УДК 576.32/.36

КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

© 2020 г. А. Ю. Ратушный¹, *, Л. Б. Буравкова¹, **

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: ratushkin@mail.ru

**E-mail: buravkova@imbp.ru

Поступила в редакцию 27.08.2019 г.

После доработки 29.08.2019 г.

Принята к публикации 03.10.2019 г.

Феномен старения включает сложные взаимосвязанные механизмы на различных уровнях организации физиологических процессов, приводящих к снижению способности поддерживать гомеостаз организма из-за нарушений в работе органов. В основе этих патологических преобразований лежат изменения в качественном и количественном клеточном составе тканей и нарушения межклеточной коммуникации. На тканевом уровне прогрессирует хроническое воспаление, которое выступает драйвером многих возрастных заболеваний. Исследователи склонны считать, что клеточное старение (сенесценция) является одним из центральных звеньев в процессе старения организма. В обзоре изложены современные представления о старении на клеточном уровне. Особое внимание уделено мезенхимальным стромальным/стволовым клеткам (МСК), участвующим в поддержании тканевого гомеостаза. Приводится анализ данных об изменении их функциональной активности при старении в тканевых нишах, обеспечивающих иммуномодуляторную активность, гемопоэз, паракринную регуляцию, а также рассматриваются возможные способы модификации МСК при культивировании с целью подавления негативных эффектов сенесценции.

Ключевые слова: возрастная физиология, клеточное старение, мезенхимальные стромальные клетки, провоспалительная активность.

DOI: 10.31857/S0131164620010130

От старения организма к старению клетки

Увеличение продолжительности жизни и быстрый рост числа пожилых людей ставит на повестку дня повышение качества их жизни и продление ее продуктивного периода, что требует глубокого понимания фундаментальных механизмов старения для поиска путей их регуляции и более совершенных подходов в лечении возрастных патологий. Активное развитие геронтологии свидетельствует о востребованности особого подхода к оценке изменения функционального состояния физиологических систем при старении. Наиболее часто старение характеризуют как постепенную потерю физиологической целостности организма, ведущей к нарушениям его функций и увеличению риска смерти с течением времени. То есть возраст является фактором риска для многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии, деменцию, остеопороз, остеоартрит, рак, диабет 2 типа, идиопатический легочный фиброз, глаукома и др. [1]. При этом наше понимание самого процесса старения остается недостаточным,

а биологические причины в основном неизвестными.

Феномен старения включает сложные взаимосвязанные механизмы на различных биологических уровнях. На уровне организма старение приводит к снижению способности поддерживать гомеостаз из-за нарушений в работе органов. На тканевом уровне наблюдается хроническое воспаление, которое выступает драйвером многих возрастных заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и нейродегенеративных. В основе этих патологических преобразований лежат модификации на клеточном уровне, выражающиеся в изменении как качественного, так и количественного клеточного состава тканей и нарушениях межклеточной коммуникации [2, 3]. Изменяется соотношение между дифференцированными и прогениторными клетками, увеличивается доля сенесцентных клеток, морфофункциональное состояние которых подвергается значительной модификации.

Исследования последних десятилетий позволили выявить клеточные и молекулярные при-

знаки, связанные со старением, которые можно условно разделить на три категории: первичные, антагонистические и интегративные [4]. Первичные признаки (нестабильность генома, укорочение теломера, эпигенетические изменения, нарушение протеостаза) являются однозначно негативными и выполняют функцию триггеров, запуская патологические изменения. Антагонистические признаки (нарушение распознавания питательных веществ, митохондриальная дисфункция, клеточное старение) представляют собой реакцию организма на первичные признаки. В зависимости от интенсивности и контекста проявления они могут оказывать как положительный, так и отрицательный эффект. Однако хроническая активация и несовершенство данных механизмов приводит к возникновению интегративных признаков (истощение пула стволовых клеток, изменение межклеточного взаимодействия). Так, повреждения ДНК (первичный признак) могут приводить к канцерогенезу. Активация сенесцентного состояния (антагонистический признак), в этом случае, оказывает положительный эффект, не позволяя клеткам с поврежденным геномом размножаться. С другой стороны, наличие данного механизма приводит к постепенному истощению пула активно делящихся стволовых клеток (интегративный признак) [4–6].

Вышеуказанные признаки выделяли на основании трех критериев: 1) он должен наблюдаться при нормальном старении; 2) его экспериментальное усиление должно приводить к ускоренному старению; 3) его экспериментальное ослабление должно замедлять развитие нормального старения и, тем самым, увеличивать здоровую продолжительность жизни [4]. Стоит еще раз отметить, что подобные классификации весьма условны, так как при старении ключевые признаки проявляются совместно и тесно взаимосвязаны. Выявление причинно-следственных связей между ними представляет собой одну из основных проблем геронтологии.

Клеточное старение (сенесценция)

С возрастом наблюдается увеличение доли сенесцентных клеток [7–10]. В том числе, было показано, что более половины клеток предшественников кардиомиоцитов у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями демонстрируют признаки сенесценции [11]. Однако основным открытым вопросом является природа этих изменений и то, как именно они способствуют дегенерации и развитию болезней в пожилом возрасте.

Более 50 лет назад было обнаружено, что фибробласты человека способны осуществить лишь определенное, ограниченное, количество деле-

ний в культуре [12]. Феномен получил название по имени автора – “лимит Хейфлика”. Причины ограничения пролиферативной активности клеток *in vitro* с тех пор стали основным направлением исследований в геронтологии [13]. Впоследствии было показано, что лимит Хейфлика характерен для многих типов клеток: кератиноцитов, эндотелиальных клеток, лимфоцитов, адренокортикальных клеток, хондроцитов и др. Максимальное количество клеточных делений в культуре значительно варьирует в зависимости от типа клеток и видовой принадлежности организма. Считается, что существование лимита Хейфлика обусловлено репликативным клеточным старением.

В настоящее время различают репликативное и стресс-индуцированное клеточное старение. Репликативным старением принято обозначать состояние клеток, при котором пролиферативная активность необратимо снижается вплоть до полной остановки делений. Основной причиной ареста клеточного цикла считается укорочение теломера, которое можно рассматривать как частный случай нестабильности генома. Стресс-индуцированное клеточное старение также вызывает остановку пролиферации, но, в отличие от репликативного может проявиться в любое время в ответ на сублетальные воздействия или активацию онкогенов, независимо от количества делений [13].

В клетках как *in vivo*, так и *in vitro* сенесцентное состояние активируется при значительных повреждениях ДНК, чаще всего, при двунитевых разрывах [14]. Индуцировать клеточное старение возможно при помощи многих физических или химических цитотоксических воздействий. Особенно сильными индукторами сенесцентного состояния являются ионизирующее излучение и ингибиторы топоизомеразы. Мощным цитотоксическим и цитостатическим действием обладают препараты, используемые в химиотерапии [15]. Повреждения ДНК, вызванные окислительным стрессом, также могут приводить к аресту клеточного цикла [16]. Окислительный стресс может повреждать основания ДНК и/или вызывать однонитевые разрывы. Однако во время репликации или эксцизионной репарации оснований эти повреждения могут быть преобразованы в двунитевые разрывы [17]. Интересно, что окислительный стресс также может ускорить укорочение теломера [18], вероятно, из-за большого содержания гуанина (G) – основания, являющегося наиболее уязвимым для активных форм кислорода (АФК) [19]. Небольшие повреждения ДНК приводят к временной остановке пролиферации. После успешной репарации клетка снова может начать делиться. Более значительные повреждения, длительно не поддающиеся репарации, приводят к хронической активации сигнального каскада, отвечающего на повреждение генетического мате-

риала. Такая реакция обычно возникает при множественных повреждениях ДНК и приводит к необратимой остановке клеточного цикла – главному признаку сенесцентного состояния [13, 19].

Таким образом, стабильность генома постоянно подвергается опасности со стороны экзогенных (физических, химических и биологических агентов) и эндогенных факторов (ошибки репликации ДНК, реакции спонтанного гидролиза и АФК). Генетические нарушения, возникающие из-за повреждений и несовершенства репарационной системы, могут включать точечные мутации, транслокации, укорочение или удлинение хромосом, укорочение теломер и повреждение функции генов, вызванное инсерциями или делециями последовательностей ДНК, в том числе интеграцией вирусов или транспозонов. Все эти формы перестроек в ДНК могут влиять на экспрессию генов, что приводит к появлению не справляющихся со своими функциями клеток, которые могут подвергаться опасности тканевый и организменный гомеостаз [4].

Дополнительным фактором, способствующим повреждению генома, может быть нарушение пространственной архитектуры хроматина, что делает ДНК более уязвимой. Среди таких нарушений хорошо известны дефекты ядерной ламины, вызывающие прогероидные синдромы – синдром Хатчинсона–Гилфорда и синдром Нестора–Гильермо. Интересно, что продукция aberrантной изоформы преламина А (прогерина) выявляются не только при прогериях, но и при нормальном старении человека [20, 21]. Дисфункция теломер увеличивает продукцию прогерина в нормальных фибробластах *in vitro*, что дает основание предположить наличие дополнительных связей между поддержанием длины теломер и экспрессией прогерина при нормальном старении [22]. Также значительное влияние на структуру хроматина могут оказывать эпигенетические модификации гистонов и ДНК. Особое внимание исследователи уделяют белкам сиртуинам, обладающим свойствами гистоновой деацетилазы и монорибозилтрансферазы. Сиртуины влияют на плотность упаковки хроматина, а, следовательно, регулируют широкий спектр клеточных процессов, включая транскрипцию, репарацию и метаболизм [1].

Среди факторов, способных оказывать значительное влияние на процессы сенесценции, выделяют клеточный метаболизм и поддержание протеостаза, качественного и количественного белкового состава [1, 4]. Ограничение потребления калорий приводит к значительному снижению проявления признаков, ассоциированных со старением [23]. На молекулярном уровне данный эффект связывают с функционированием белка mTOR и инсулиновым/IGF сигналингом. mTORC1 объединяет несколько сигнальных путей, вклю-

чая распознавание питательных веществ и ростовые сигналы, а также регулирует синтез белка, липидов, уровень аутофагии и метаболизм [24]. При старении наблюдается усиление аутофагических процессов, что, вероятно, связано с увеличением уровня внутриклеточных повреждений. Ингибирование аутофагии может приводить к активации сенесцентного состояния из-за нарушений метаболизма и накопления поврежденных белков [25–27].

В последнее время исследователи склонны считать, что клеточное старение (сенесценция) является одним из центральных звеньев в процессе старения организма. Активация сенесцентного состояния, помимо необратимого ареста клеточного цикла, сопровождается фенотипическими изменениями разной степени выраженности, включая ремоделирование хроматина, модуляцию метаболизма, усиление аутофагических процессов, продукцию провоспалительных цитокинов [28, 29]. Среди наиболее известных маркеров сенесцентного состояния клетки стоит выделить морфологические изменения – уплощение и увеличение размера [30], повышение активности старение-ассоциированной β -галактозидазы (SA- β -gal) [31] и увеличение частоты возникновения гетерохроматиновых фокусов – γ H2AX [32]. Результаты исследований различных авторов демонстрируют, что кинетика образования γ H2AX фокусов в значительной степени коррелирует с появлением двунитевых разрывов, благодаря чему γ H2AX принято считать надежным маркером клеточного старения [33].

Паракринные изменения (SASP)

В последнее десятилетие все больше внимания уделяют паракринным изменениям. Наряду с арестом клеточного цикла одним из наиболее характерных признаков сенесцентных клеток (и, возможно, наиболее важным с точки зрения старения всего организма) является секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP – senescence-associated secretory phenotype). Паракринный профиль включает сотни секретиремых факторов, в том числе провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста и протеазы [34–36]. Конкретный состав может варьировать в зависимости от типа клеток и способа индукции старения. Несмотря на сложности, многие ключевые факторы и способы их регуляции были определены и описаны. Как оказалось, главными регуляторами SASP являются NF- κ B (Nuclear factor κ B). Однако сложный состав предполагает и другие независимые пути регуляции отдельных элементов секрета [1].

Сенесцентный секреторный фенотип представляет собой частный, но наиболее важный случай нарушения межклеточной коммуника-

ции, который приводит ко многим последствиям в окружающих тканях [34]. Показано, что некоторые факторы могут стимулировать клеточную пролиферацию путем активации GRO (growth regulated oncogene) [35] и ростового фактора амфирегулина, другие — участвовать в неоваскуляризации посредством VEGF-активации [36], третьи — модулировать Wnt-активацию [37] и продукцию IL-6 и IL-8 [15], которые, в свою очередь, могут либо стимулировать, либо ингибировать Wnt-сигналинг и пролиферацию клеток, в зависимости от физиологического микроокружения. Проведенные исследования на предраковых эпителиальных клетках, подвергнутых воздействию SASP фибробластов после стресс-индуцированного старения, показали повышение частоты эпителиально-мезенхимальных переходов и способности клеток к инвазии. Во многом подобные эффекты связывают с воздействием таких провоспалительных цитокинов, как IL-6 и IL-8. Кроме того, SFRP1, GRO α и IL-6 могут влиять на пролиферативную и дифференцировочную активность стволовых клеток, а также модулировать параметры их ниши [19]. Исследования *in vitro*, проводимые на культуре фибробластов, показали, что прямое сокультивирование “молодых” клеток со “старыми” приводит к увеличению частоты формирования очагов повреждения ДНК, одного из признаков пресенесцентного состояния [38].

Одним из наиболее важных эффектов, вызываемых элементами SASP (IL-6 и IL-8, различные моноцитарные хемоаттрактантные белки (MCP), макрофагальные воспалительные белки (MIP), гранулоцитарный/макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и др.), является индукция и/или усиление воспалительного процесса. Хроническое воспаление, поддерживаемое сенесцентными клетками, рассматривается как один из наиболее негативных факторов, влияющих на развитие заболеваний, ассоциированных с возрастом, включая остеоартрит, фиброз легких, болезнь Альцгеймера, развитие опухолей и др. [32, 35, 39, 40]. Более того, хроническое воспаление ведет к дисфункции эпидермальных стволовых клеток [41], что еще раз подтверждает наличие сложной взаимосвязи между различными ключевыми признаками, усиливающими процесс старения [4].

Стоит также отметить, что хроническое воспаление работает по принципу позитивной обратной связи. Повышение уровня провоспалительных цитокинов активирует лейкоциты, которые продуцируют еще больше цитокинов. Таким образом, даже слабые стимулы, постоянно производимые сенесцентными клетками, могут привести к серьезным системным последствиям с течением времени [39].

Мезенхимальные стромальные клетки

Одной из причин изменения клеточного состава и нарушения межклеточной коммуникации при старении является истощение пула стволовых клеток взрослого человека, а также изменение их физиологии [42, 43]. Популяции стволовых клеток имеют важное значение для поддержания тканевого гомеостаза. Исчерпание их пула и возникающие в них модификации способствуют развитию прогрессирующих возрастных изменений. Среди стволовых клеток взрослого организма наиболее изученными являются популяции гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и мезенхимальных стромальных/стволовых клеток (МСК). ГСК являются предшественниками всех клеток крови, включая миелоидный (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, эритроциты, мегакарициты, тромбоциты, дендритные клетки) и лимфоидный ряды (Т-, В-лимфоциты, естественные киллеры). МСК дифференцируются, в основном, в клетки мезодермального происхождения.

МСК представляют особый интерес как с точки зрения фундаментальной науки, так и прикладного применения в регенеративной медицине. Исследователи приходят к выводу о том, что функциональное состояние органов и тканей в значительной степени зависит от МСК, которые занимают периваскулярную нишу и участвуют в регуляции ангиогенеза, иммуномодуляции, поддержании гемопоэза и др. [44, 45]. Данные клетки были обнаружены почти во всех тканях взрослого организма, а также в тканях новорожденных, включая плаценту и пуповину. Так, МСК были получены из костного мозга, жировой ткани, амниотической жидкости, амниотической мембраны, пульпы зуба, эндометрия, зачатков конечностей, менструальной крови, периферической крови, слюнных желез, кожи, крайней плоти, синовиальной жидкости, Вартонова студня и др. [46]. Тем не менее, несмотря на соответствие выделяемых клеток минимальным критериям [47], что позволяет относить их к МСК, получаемые культуры в значительной степени различаются, обуславливая необходимость изучения каждой отдельной тканеспецифичной популяции [46, 48–50].

Многие исследователи связывают положительные эффекты, оказываемые МСК, с их способностью секретировать целый ряд биологически активных факторов, в том числе цитокины и компоненты внеклеточного матрикса [51, 52]. МСК задействованы в физиологическом обновлении тканей и репарации раневых повреждений, выполняя важную функцию по поддержанию тканевого гомеостаза. Многочисленные исследования *in vivo* доказывают эффективность введения данной популяции клеток в репаративных целях при инфарктах, инсультах, язвах, ожогах,

повреждениях внутренних органов и др. [53–56]. Ранее предполагалось, что в основе наблюдаемых эффектов лежит способность МСК к дифференцировке в функционально активные элементы ткани или слияние с ними, обеспечивая доставку здоровых митохондрий и иных клеточных компартов. Однако накопленные данные позволяют уверенно говорить, что основную роль играет именно секреция различных паракринных медиаторов, осуществляемая МСК в области повреждения. Они продуцируют широкий спектр цитокинов, проявляя антиапоптотический, иммуномодуляторный, хемоаттрактивный, антифибротический, ангиогенный эффекты [45, 57–59].

Морфофункциональные свойства сенесцентных МСК

Благодаря своей роли в тканевой нише по поддержанию гомеостаза и ауто-/паракринной регуляции, МСК особенно интересны с точки зрения клеточного старения. Так же, как и другие клетки, МСК изменяют свои морфофункциональные характеристики при активации сенесцентного состояния. Происходит необратимый арест клеточного цикла, изменяется морфология, активность органелл, экспрессия генов, появляются гетерохроматиновые фокусы – γ H2AX, обнаруживается ряд других маркеров клеточного старения. Снижение пролиферативной активности клетки не приводит к остановке роста, что и обуславливает увеличение размера сенесцентных МСК. При этом, клетки, полностью остановившие клеточный цикл, способны сохранять жизнеспособность и функциональную активность довольно долго, не запуская апоптотические каскады и продолжая увеличиваться в размерах и накапливать широкий спектр различных цитоплазматических включений. Таким образом, увеличение среднего размера клеток и снижение пролиферативной активности являются тесно взаимосвязанными процессами. При этом МСК продолжают взаимодействовать со своим окружением, оказывая локальное и системное влияние [42, 43, 60–62].

Одной из важных черт сенесцентных МСК считают снижение мультипотентности [42, 43], что может ограничивать их репаративные функции в ткани. При этом наблюдается смещение баланса между остеогенным и адипогенным направлениями, хотя сторона сдвига по-прежнему вызывает споры. Некоторые исследования показали, что остеогенный потенциал МСК постепенно ухудшается с увеличением длительности культивирования или при старении [63, 64]. Другие работы не обнаруживают подобных изменений или даже указывают на противоположный результат и сообщают об усилении остеогенных свойств [65, 66]. Столь неоднозначные результа-

ты, получаемые разными научными группами, обычно объясняют различными экспериментальными моделями и методологическими подходами, а также отсутствием однозначных тестов на остеогенную дифференцировку [63, 67]. Наиболее оптимальным показателем остеогенной дифференцировки *in vitro* является минерализация матрикса, которую можно выявить при помощи красителя ализаринового красного. Однако увеличенная клеточная гибель может определить более высокую степень окрашивания данным соединением, что приводит к ложноположительным результатам, вследствие выхода большого количества кальция из погибающих клеток и его связывания с матриксом [42]. По изменениям адипогенного потенциала исследователи достигли большего взаимопонимания. Несмотря на широкий спектр полученных результатов, большинство ученых сходятся во мнении, что адипогенный потенциал снижается при длительном пассировании в стандартных условиях культивирования [43].

Особое внимание стоит уделить и сложной регуляции ключевых транскрипционных факторов дифференцировки – RUNX2 (позитивный регулятор остеогенеза) и PPAR γ (позитивный регулятор адипогенеза). Данные факторы реципрокно регулируются несколькими сигнальными путями, которые могут по-разному изменяться в различных модельных системах клеточного старения. Так, показано, что PPAR γ негативно регулирует RUNX2 на уровне транскрипции через подавление активности Wnt-сигнального пути [68]. В таком случае еще одна причина различий в получаемых данных по остеогенному потенциалу МСК может быть обусловлена нарушением тонкого баланса между этими транскрипционными факторами. Помимо прочего, стоит отметить, что PPAR γ активирует ряд генов, отвечающих за метаболизм липидов и поддержание уровня глюкозы. Этот белок ответственен за накопление жирового слоя и развитие связанной со старением невосприимчивости к инсулину, также он подавляет хроническое воспаление, сопровождающее старение [3]. Кроме того, PPAR γ при старении участвует в индукции аутофагии, необходимой для поддержания клеточного гомеостаза [69].

Недавние исследования иммуномодуляторной активности сенесцентных МСК, полученных при помощи радиационного воздействия, показали снижение защитного регуляторного потенциала на модели сепсиса у мышей [70]. С одной стороны, сенесцентные МСК сохраняли способность регулировать воспалительную реакцию макрофагов *in vitro* и частично продолжали ингибировать пролиферацию лимфоцитов. С другой стороны, их миграционная активность в ответ на провоспалительные стимулы снижалась, что, вероятно, связано с ингибированием AP-1-сигналинга.

Стоит напомнить, что многие из компонентов SASP, секретируемых, в том числе, сенесцентными МСК, связаны с иммунными процессами. Так, IL-8 является хемоаттрактантом нейтрофилов и других гранулоцитов [71], а также мощным индуктором ангиогенеза [72]. VCAM1 опосредует адгезию циркулирующей растворимой формы связан с системными воспалительными заболеваниями, такими как системная красная волчанка и ишемическая болезнь сердца [73]. Наконец, MCP1 (CCL2) является хемоаттрактантом для моноцитов и базофилов и играет важную роль в ряде воспалительных заболеваний, таких как рассеянный склероз [74] и воспалительное заболевание кишечника [75]. Понимание физиологических и патологических факторов, влияющих на иммуномодуляторную активность МСК, имеет большое значение как для аутоиммунных/воспалительных заболеваний, так и для дегенеративных патологий.

С другой стороны, известно, что МСК могут способствовать опухолеобразованию. Дополнительные исследования показали усиление их канцерогенного влияния при старении через повышение пролиферации и миграции опухолевых клеток [76–79]. Помимо этого, сенесцентные МСК, секретирующие большое количество IL-6 и IL-8, повышают резистентность клеток рака молочной железы к цисплатину и способствуют увеличению объема опухоли *in vivo* [78]. Значимость IL-6 в опухолеобразовании подтверждают и другие работы. В частности, секреция данного цитокина стимулирует пролиферацию и миграцию клеток рака молочной железы *in vitro* и *in vivo* [77]. Оценка экспрессии генов сенесцентных МСК показала увеличение количества транскриптов и других секретируемых факторов, многие из которых обладают провоспалительным действием, включая GRO1, MCP-2, RANTES, GM-CSF, металлопротеазу MMP3, молекулу адгезии ICAM-1 [42, 79]. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что SASP модифицирует паракринную коммуникацию между МСК и их физиологическим/патологическим микроокружением. При этом, стоит еще раз отметить, что в зависимости от тканевого источника клеток и способа индукции сенесцентного состояния состав секрета может значительно варьировать. Более того, МСК, полученные из разных тканей, могут с разной чувствительностью реагировать на стрессовые индукторы [80].

Одним из важных элементов секрета МСК являются внеклеточные везикулы (ВВ), включающие экзосомы и эктосомы, которые опосредуют межклеточные связи и проявляют биологическую активность посредством доставки функциональных молекул, таких как РНК и белки, в клетки-реципиенты [81, 82]. Показано, что ВВ, продуци-

руемые и секретируемые МСК человека, могут заменить интактные МСК для восстановления и регенерации тканей. Недавнее исследование показало, что ВВ, полученные от “молодых” МСК, позволяют улучшить состояние сенесцентных МСК, снижая интенсивность проявления признаков, ассоциированных со старением, в том числе снизилась активность фермента SA- β -gal, экспрессия p21 и p53, а также продукция цитокинов IL-1a и IL-6, т.е. провоспалительных компонентов SASP. Анализ протеома ВВ показал, что они богаты антиоксидантными ферментами, пероксиредоксинами, что, по-видимому, отчасти объясняет их “омолаживающий” эффект [83].

Еще одной важной функцией МСК в организме является поддержание активности гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), которые могут самообновляться и дифференцироваться во все компоненты крови, выступая в качестве источника зрелых клеток крови на протяжении всей жизни. Тем не менее, с возрастом наблюдается нарушение регенеративной способности ГСК при трансплантации реципиентам [84].

В нескольких исследованиях подчеркивалась ключевая роль МСК в регуляции активности ГСК и в стимуляции их приживления [85]. Последние исследования подтверждают вклад внешних сигналов от тканевой ниши в дисфункцию ГСК во время старения [84, 86]. Изменения в клеточном составе гемопоэтической ниши во время старения способствуют снижению костеобразования, усилению адипогенеза и воспаления в костном мозге, а также изменению взаимного влияния ГСК-МСК [87, 88].

Появляются доказательства того, что воспалительные стимулы изменяют функциональность ГСК, влияя на пролиферацию, потенциал дифференцировки и взаимодействие ГСК-тканевая ниша. В частности, сообщалось, что хроническое воспаление приводит к истощению ГСК во время старения [89, 90]. Сенесцентный секреторный фенотип МСК может также способствовать усилению воспаления в гемопоэтической нише [9]. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы проанализировать влияние отдельных факторов SASP на физиологию кроветворения. Из-за своих уникальных иммуномодулирующих свойств, МСК стали применять в клеточной терапии, в том числе при трансплантации ГСК, для лечения острой реакции “трансплантат против хозяина”, улучшения приживления и стимуляции восстановления тканей [91]. Уже запущено большое количество клинических исследований, основанных на применении МСК. Однако многие из них проводятся на пожилых пациентах с применением аутологичных клеток. Вероятно, более удачным подходом может стать использование МСК, взятых у молодых пациен-

тов, или же применение ингибиторов SASP. Последние данные также указывают на то, что предварительная обработка сенесцентных МСК ингибиторами SASP (например, стероидами или ингибитором NF- κ B) устраняет негативные эффекты, оказываемые на функциональность ГСК [9].

Для использования МСК в медицине необходимо продолжать разрабатывать методы, которые позволят получать большие объемы клеточного материала, сохраняя их первоначальные свойства. Разработано несколько потенциальных подходов поддержания или повышения терапевтической эффективности путем регулирования конкретных факторов, способных повлиять на характеристики МСК, в том числе на старение. Один из них — это введение *hTERT*, гена теломеразы. Метод позволяет увеличить срок жизни культуры при сохранении нормального кариотипа и дифференцировочной активности [92]. Также было предложено несколько небольших молекулярных соединений, таких как аспирин, витамин С и цитокин FGF-2 для активации эндогенной теломеразы [93]. Однако подобные методы не рекомендуются для клинических применений из-за риска злокачественной трансформации.

Второй подход — использование антиоксидантов или ингибиторов некоторых сигнальных путей. N-ацетил-L-цистеин (НАС), предшественник глутатиона, или другие антиоксиданты можно применять в качестве терапевтического агента для устранения АФК и снижения их повреждающего эффекта на клетку [94]. Другие антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и ингибиторы p38/MAPK или mTOR, также могут способствовать нивелированию влияния АФК [43]. Модификация условий культивирования, в частности, изменение уровня кислорода может привести к сходным эффектам [42, 95, 96].

Третий подход — генетическая инженерия. Нокдаун p16INK4a/CDKN2A или “молчание” RB (Retinoblastoma) в МСК супрессирует проявление сенесцентного фенотипа и увеличивает скорость пролиферации [97, 98]. Однако методика влияет на дифференцировочный потенциал и увеличивает риск возникновения опухоли.

Четвертый подход — селективное использование факторов роста для поддержания пролиферативного и дифференцировочного потенциала МСК. Известно, что применение экзогенных FGF-2, PDGF и EGF увеличивает способность к пролиферации и задерживает старение клеток, не влияя на остеогенез и адипогенез [99].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проводимые исследования приближают к пониманию физиологии клеточ-

ного старения, что открывает перспективы разработки методов продления продуктивного периода жизни пожилых людей. Репликативное старение при длительном культивировании позволяет не только проанализировать модуляцию свойств прогениторных клеток, но и разработать подходы к сохранению пролиферативной и функциональной активности МСК, поддерживающей их репаративные свойства. Модификация методологии культивирования, более глубокое понимание фундаментальных механизмов клеточного старения и знания о тканеспецифичных свойствах МСК позволят в значительной степени продвигаться на пути применения стволовых клеток взрослого организма в регенеративной медицине как для молодых, так и для пожилых пациентов.

Финансирование работы. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (№ 19-015-00150) и стипендии Президента СП-960.2019.4.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McHugh D., Gil J.* Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues // *J. Cell Biol.* 2018. V. 217. № 1. P. 65.
2. *Zhang R., Chen H.Z., Liu D.P.* The four layers of aging // *Cell Systems.* 2015. V. 1. № 3. P. 180.
3. *Москалев А.А., Прошкина Е.Н., Белый А.А., Соловьев И.А.* Генетика старения и долголетия // *Вавиловский журн. генетики и селекции.* 2016. Т. 20. № 4. С. 426.
4. *López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al.* The hallmarks of aging // *Cell.* 2013. V. 153. № 6. P. 1194.
5. *Muñoz-Espín D., Cañamero M., Maraver A. et al.* Programmed cell senescence during mammalian embryonic development // *Cell.* 2013. V. 155. № 5. P. 1104.
6. *Muñoz-Espín D., Serrano M.* Cellular senescence: from physiology to pathology. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014. V. 15. № 7. P. 482.
7. *van Deursen J.M.* The role of senescent cells in ageing // *Nature.* 2014. V. 509. № 7501. P. 439.
8. *Farr J.N., Xu M., Weivoda M.M. et al.* Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice // *Nature Medicine.* 2017. V. 23. № 9. P. 1072.
9. *Gnani D., Crippa S., Della Volpe L. et al.* An early senescence state in aged mesenchymal stromal cells contributes to hematopoietic stem and progenitor cell clonal impairment through the activation of a proinflammatory program // *Aging Cell.* 2019. V. 18. P. e12933.
10. *Patil P., Dong Q., Wang D. et al.* Systemic clearance of p16INK4a-positive senescent cells mitigates age-associated intervertebral disc degeneration // *Aging Cell.* 2019. V. 18. P. e12927.

11. Lewis McDougall F.C., Ruchaya P.J., Domenjo Vila E. et al. Aged-senescent cells contribute to impaired heart regeneration // *Aging Cell*. 2019. V. 18. P. e12931.
12. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1961. V. 25. P. 585.
13. de Magalhães J.P., Passos J.F. Stress, cell senescence and organismal ageing // *Mech. Ageing Dev.* 2018. V. 170. P. 2.
14. Nakamura A.J., Chiang Y.J., Hathcock K.S. et al. Both telomeric and non-telomeric DNA damage are determinants of mammalian cellular senescence // *Epigenetics Chromatin*. 2008. V. 1. № 1. P. 6.
15. Coppé J.P., Patil C.K., Rodier F. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell non-autonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor // *PLoS Biol.* 2008. V. 6. P. 2853.
16. Pole A., Dimri M., Dimri G.P. Oxidative stress, cellular senescence and ageing // *AIMS Molecular Science*. 2016. V. 3. № 3. P. 300.
17. Sedelnikova O.A., Redon C.E., Dickey J.S. et al. Role of oxidatively induced DNA lesions in human pathogenesis // *Mutat. Res.* 2010. V. 704. P. 152.
18. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres // *Trends Biochem. Sci.* 2002. V. 27. P. 339.
19. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer // *Ann. Rev. Physiol.* 2013. V. 75. P. 685.
20. Ragnauth C.D., Warren D.T., Liu Y. et al. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging // *Circulation*. 2010. V. 121. P. 2200.
21. Scaffidi P., Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging // *Science*. 2006. V. 312. P. 1059.
22. Cao K., Blair C.D., Faddah D.A. et al. Progerin and telomere dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts // *J. Clin. Invest.* 2011. V. 121. № 7. P. 2833.
23. Mitchell S.J., Madrigal-Matute J., Scheibye-Knudsen M. et al. Effects of sex, strain, and energy intake on hallmarks of aging in mice // *Cell Metab.* 2016. V. 23. № 6. P. 1093.
24. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease // *Cell*. 2017. V. 168. № 6. P. 960.
25. Herranz N., Gallage S., Mellone M. et al. mTOR regulates MAP KAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype // *Nat. Cell Biol.* 2015. V. 17. № 9. P. 1205.
26. Laberge R.-M., Sun Y., Orjalo A.V. et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation // *Nat. Cell Biol.* 2015. V. 17. № 8. P. 1049.
27. García-Prat L., Martínez-Vicente M., Perdiguer E. et al. Autophagy maintains stemness by preventing senescence // *Nature*. 2016. V. 529. № 7584. P. 37.
28. Campisi J., d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. V. 8. № 9. P. 729.
29. Salama R., Sadaie M., Hoare M., Narita M. Cellular senescence and its effector programs // *Genes Dev.* 2014. V. 28. № 2. P. 99.
30. Imai Y., Takahashi A., Hanyu A. et al. Crosstalk between the Rb pathway and AKT signaling forms a quiescence-senescence switch // *Cell Rep.* 2014. V. 7. № 1. P. 194.
31. Dimri G.P., Lee X., Basile G. et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. V. 92. № 20. P. 9363.
32. Watanabe S., Kawamoto S., Ohtani N., Hara E. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases // *Cancer Sci.* 2017. V. 108. № 4. P. 563.
33. Firsanov D.V., Solovjeva L.V., Svetlova M.P. H2AX phosphorylation at the sites of DNA double-strand breaks in cultivated mammalian cells and tissues // *Clin. Epigenetics*. 2011. V. 2. № 2. P. 283.
34. Kuilman T., Peeper D.S. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress // *Nat. Rev. Cancer*. 2009. V. 9. № 2. P. 81.
35. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression // *Annu. Rev. Pathol.* 2010. V. 5. P. 99.
36. Coppé J.P., Kauser K., Campisi J., Beauséjour C.M. Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 40. P. 29568.
37. Elzi D.J., Song M., Hakala K. et al. Wnt antagonist SFRP1 functions as a secreted mediator of senescence // *Mol. Cell Biol.* 2012. V. 32. № 21. P. 4388.
38. Nelson G., Wordsworth J., Wang C. et al. A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence // *Aging Cell*. 2012. V. 11. № 2. P. 345.
39. Freund A., Orjalo A., Desprez P.Y., Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences // *Trends Mol. Med.* 2010. V. 16. P. 238.
40. Campisi J., Robert L. Cell senescence: role in aging and age-related diseases // *Interdiscip. Top Gerontol.* 2014. V. 39. P. 45.
41. Doles J., Storer M., Cozzuto L. et al. Age-associated inflammation inhibits epidermal stem cell function // *Genes Dev.* 2012. V. 26. № 19. P. 2144.
42. Turinetto V., Vitale E., Giachino C. Senescence in human mesenchymal stem cells: functional changes and implications in stem cell-based therapy // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 7. № 7. P. E1164.
43. Li Y., Wu Q., Wang Y. et al. Senescence of mesenchymal stem cells // *Int. J. Mol. Med.* 2017. V. 39. № 4. P. 775.
44. Паюшина О.В. Локализация и функции мезенхимных стромальных клеток *in vivo* // *Журнал общей биологии*. 2015. Т. 76. № 2. С. 161.

45. *Lunyak V.V., Amaro-Ortiz A., Gaur M.* Mesenchymal stem cells secretory responses: senescence messaging secretome and immunomodulation perspective // *Front. Genet.* 2017. V. 8. P. 220.
46. *Ullah I., Subbarao R.B., Rho G.J.* Human mesenchymal stem cells – current trends and future prospective // *Biosc. Rep.* 2015. V. 35. № 2. P. e00191.
47. *Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy.* 2006. V. 8. № 4. P. 315.
48. *Hoogduijn M.J., Betjes M.G., Baan C.C.* Mesenchymal stromal cells for organ transplantation: different sources and unique characteristics? // *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2014. V. 19. № 1. P. 41.
49. *Mattar P., Bieback K.* Comparing the immunomodulatory properties of bone marrow, adipose tissue, and birth-associated tissue mesenchymal stromal cells // *Front. Immunol.* 2015. V. 6. P. 560.
50. *McLeod C.M., Mauck R.L.* On the origin and impact of mesenchymal stem cell heterogeneity: new insights and emerging tools for single cell analysis // *Eur. Cell Mater.* 2017. V. 34. P. 217.
51. *Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б.* Паракринная активность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и ее особенности в условиях гипоксии // *Физиология человека.* 2013. Т. 39. № 3. С. 104.
52. *Richardson S.M., Kalamegam G., Pushparaj P.N. et al.* Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration // *Methods.* 2016. V. 99. P. 69.
53. *Рубина К.А., Калинина Н.И., Ефименко А.Ю. и др.* Механизм стимуляции ангиогенеза в ишемизированном миокарде с помощью стромальных клеток жировой ткани // *Кардиология.* 2010. № 50. С. 51.
54. *Калинина Н.И., Сысоева В.Ю., Рубина К.А. и др.* Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей // *Acta naturae.* 2011. Т. 3. № 4. С. 32.
55. *Zuk P.A.* The adipose-derived stem cell: looking back and looking ahead // *Molecular Biology of the Cell.* 2010. V. 21. P. 1783.
56. *Natesan S., Zhang G., Baer D.G. et al.* A bilayer construct controls adipose-derived stem cell differentiation into endothelial cells and pericytes without growth factor stimulation // *Tissue Eng. Part A.* 2011. V. 17. № 7–8. P. 941.
57. *Gnecchi M., Danieli P., Malpasso G., Ciuffreda M.C.* Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cells in tissue repair // *Methods Mol. Biol.* 2016. V. 1416. P. 123.
58. *Hodgkinson C.P., Bareja A., Gomez J.A., Dzau V.J.* Emerging concepts in paracrine mechanisms in regenerative cardiovascular medicine and biology // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 1. P. 95.
59. *Gornostaeva A., Andreeva E., Buravkova L.* Factors governing the immunosuppressive effects of multipotent mesenchymal stromal cells *in vitro* // *Cytotechnology.* 2016. V. 68. № 4. P. 565.
60. *Gu Y., Li T., Ding Y. et al.* Changes in mesenchymal stem cells following long-term culture *in vitro* // *Mol. Med. Rep.* 2016. V. 13. № 6. P. 5207.
61. *Legzdina D., Romanauska A., Nikulshin S. et al.* Characterization of Senescence of Culture-expanded Human Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells // *Int. J. Stem Cells.* 2016. V. 9. № 1. P. 124.
62. *Ratushnyy A., Lobanova M., Buravkova L.B.* Expansion of adipose tissue-derived stromal cells at “physiologic” hypoxia attenuates replicative senescence // *Cell Biochem. Funct.* 2017. V. 35. № 4. P. 232.
63. *Kim M., Kim C., Choi Y.S. et al.* Age-related alterations in mesenchymal stem cells related to shift in differentiation from osteogenic to adipogenic potential: implication to age-associated bone diseases and defects // *Mech. Ageing Dev.* 2012. V. 133. № 5. P. 215.
64. *Despars G., Carbonneau C.L., Bardeau P. et al.* Loss of the osteogenic differentiation potential during senescence is limited to bone progenitor cells and is dependent on p53 // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 8. P. e73206.
65. *Wagner W., Horn P., Castoldi M. et al.* Replicative senescence of mesenchymal stem cells: a continuous and organized process // *PLoS One.* 2008. V. 3. № 5. P. e2213.
66. *Digirolamo C.M., Stokes D., Colter D. et al.* Propagation and senescence of human marrow stromal cells in culture: a simple colony-forming assay identifies samples with the greatest potential to propagate and differentiate // *Br. J. Haematol.* 1999. V. 107. № 2. P. 275.
67. *Cheng H., Qiu L., Ma J. et al.* Replicative senescence of human bone marrow and umbilical cord derived mesenchymal stem cells and their differentiation to adipocytes and osteoblasts // *Mol. Biol. Rep.* 2011. V. 38. № 8. P. 5161.
68. *Stechschulte L.A., Lecka-Czernik B.* Reciprocal regulation of PPAR γ and RUNX2 activities in marrow mesenchymal stem cells: Fine balance between p38 MAPK and Protein Phosphatase 5 // *Curr. Mol. Biol. Rep.* 2017. V. 3. № 2. P. 107.
69. *Lee Y.H., Lee H.Y., Kim T.G. et al.* PPAR γ maintains homeostasis through autophagy regulation in dental pulp // *J. Dent. Res.* 2015. V. 94. № 5. P. 729.
70. *Sepúlveda J.C., Tomé M., Fernández M.E. et al.* Cell senescence abrogates the therapeutic potential of human mesenchymal stem cells in the lethal endotoxemia model // *Stem Cells.* 2014. V. 32. № 7. P. 1865.
71. *Baggiolini M., Clark-Lewis I.* Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine // *FEBS Lett.* 1992. V. 307. P. 97.
72. *Li A., Dubey S., Varney M.L. et al.* IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis // *J. Immunol.* 2003. V. 170. P. 3369.
73. *Blankenberg S., Rupprecht H.J., Bickel C. et al.* Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease // *Circulation.* 2001. V. 104. P. 1336.
74. *Tanuma N., Sakuma H., Sasaki A., Matsumoto Y.* Chemokine expression by astrocytes plays a role in microglia/macrophage activation and subsequent neuro-

- degeneration in secondary progressive multiple sclerosis // *Acta Neuropathol.* 2006. V. 112. P. 195.
75. *Spoettl T., Hausmann M., Herlyn M. et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) inhibits the intestinal-like differentiation of monocytes // *Clin. Exp. Immunol.* 2006. V. 145. P. 190.
 76. *Li Y., Xu X., Wang L. et al.* Senescent mesenchymal stem cells promote colorectal cancer cells growth via galectin-3 expression // *Cell Biosci.* 2015. V. 5. P. 21.
 77. *Di G.H., Liu Y., Lu Y. et al.* IL-6 secreted from senescent mesenchymal stem cells promotes proliferation and migration of breast cancer cells // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 11. P. e113572.
 78. *Skolekova S., Matuskova M., Bohac M. et al.* Cisplatin-induced mesenchymal stromal cells-mediated mechanism contributing to decreased antitumor effect in breast cancer cells // *Cell Commun. Signal.* 2016. V. 14. P. 4.
 79. *Minieri V., Saviozzi S., Gambarotta G. et al.* A new paradigm in cardiac regeneration: The mesenchymal stem cell secretome // *Stem Cells Int.* 2015. V. 2015. P. 765846.
 80. *Özcan S., Alessio N., Acar M.B. et al.* Unbiased analysis of senescence associated secretory phenotype (SASP) to identify common components following different genotoxic stresses // *Aging (Albany NY).* 2016. V. 8. № 7. P. 1316.
 81. *van Niel G., D'Angelo G., Raposo G.* Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018. V. 19. № 4. P. 213.
 82. *Tkach M., Théry C.* Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go // *Cell.* 2016. V. 164. № 6. P. 1226.
 83. *Liu S., Mahairaki V., Bai H. et al.* Highly purified human extracellular vesicles produced by stem cells alleviate aging cellular phenotypes of senescent human cells // *Stem cells.* 2019. V. 37. № 6. P. 779.
 84. *Geiger H., de Haan G., Florian M.C.* The ageing hematopoietic stem cell compartment // *Nature Reviews Immunology.* 2013. V. 13. № 5. P. 376.
 85. *Kfoury Y., Scadden D.T.* Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche // *Cell Stem Cell.* 2015. V. 16. № 3. P. 239.
 86. *Adams G.B., Martin R.P., Alley I.R. et al.* Therapeutic targeting of a stem cell niche // *Nature Biotechnology.* 2007. V. 25. № 2. P. 238.
 87. *Mendez-Ferrer S., Michurina T.V., Ferraro F. et al.* Mesenchymal and hematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche // *Nature.* 2010. V. 466. № 7308. P. 829.
 88. *Mendelson A., Frenette P.S.* Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration // *Nature Medicine.* 2014. V. 20. № 8. P. 833.
 89. *Haas S., Hansson J., Klimmeck D. et al.* Inflammation-induced emergency megakaryopoiesis driven by hematopoietic stem cell-like megakaryocyte progenitors // *Cell Stem Cell.* 2015. V. 17. № 4. P. 422.
 90. *Pietras E.M., Mirantes-Barbeito C., Fong S. et al.* Chronic interleukin-1 exposure drives hematopoietic stem cells towards precocious myeloid differentiation at the expense of self-renewal // *Nature Cell Biology.* 2016. V. 18. № 6. P. 607.
 91. *Bernardo M.E., Locatelli F.* Mesenchymal stromal cells in hematopoietic stem cell transplantation // *Methods in Molecular Biology.* 2016. V. 1416. P. 3.
 92. *Takeuchi M., Takeuchi K., Kohara A. et al.* Chromosomal instability in human mesenchymal stem cells immortalized with human papilloma virus E6, E7 and hTERT genes // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2007. V. 43. № 3–4. P. 129.
 93. *Wei F., Qu C., Song T. et al.* Vitamin C treatment promotes mesenchymal stem cell sheet formation and tissue regeneration by elevating telomerase activity // *J. Cell Physiol.* 2012. V. 227. № 9. P. 3216.
 94. *Lin T.M., Tsai J.L., Lin S.D. et al.* Accelerated growth and prolonged lifespan of adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells in a medium using reduced calcium and antioxidants // *Stem Cells Dev.* 2005. V. 14. № 1. P. 92.
 95. *Choi J.R., Pinguan-Murphy B., Wan Abas W.A. et al.* In situ normoxia enhances survival and proliferation rate of human adipose tissue-derived stromal cells without increasing the risk of tumorigenesis // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 1. P. e0115034.
 96. *Buravkova L.B., Andreeva E.R., Gogvadze V., Zhivotovsky B.* Mesenchymal stem cells and hypoxia: where are we? // *Mitochondrion.* 2014. V. 19. Pt. A. P. 105.
 97. *Gharibi B., Farzadi S., Ghuman M., Hughes F.J.* Inhibition of Akt/mTOR attenuates age-related changes in mesenchymal stem cells // *Stem Cells.* 2014. V. 32. № 8. P. 2256.
 98. *Okada M., Kim H.W., Matsuura K. et al.* Abrogation of age-induced microRNA-195 rejuvenates the senescent mesenchymal stem cells by reactivating telomerase // *Stem Cells.* 2016. V. 34. № 1. P. 148.
 99. *Gharibi B., Hughes F.J.* Effects of medium supplements on proliferation, differentiation potential and in vitro expansion of mesenchymal stem cells // *Stem Cells Transl. Med.* 2012. V. 1. № 11. P. 771.

Cell Senescence and Mesenchymal Stromal Cells

A. Yu. Ratushnyy^{a,*}, L. B. Buravkova^{a,}**

^a*Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia*

*E-mail: ratushkin@mail.ru

**E-mail: buravkova@ibmp.ru

The aging phenomenon involves complex interconnected processes on multiple levels of organization resulting in decreased homeostasis denoted by organ dysfunctions. The chronic inflammation is progressing at the

tissue level and acts as a driver of many age-related diseases. Nowadays, the researchers are considered cell senescence as one of the central hallmarks of aging manifesting as qualitative and quantitative changes of cellular composition and intercellular communication in tissues. The impairment of adult stem cell compartments could be a primary cause of senescence at cellular level. The review highlights the modern concepts of aging at the cellular level. Particular attention is devoted to mesenchymal stromal/stem cells (MSCs) involved in tissue homeostasis maintenance. Age-related alterations of MSC functions in tissue niches including immunomodulatory activity, hematopoiesis, and paracrine regulation are discussed. Also, the approaches to MSC modification in vitro to attenuate the negative effects of senescence are considered.

Keywords: age-related physiology, senescence, mesenchymal stromal cells, pro-inflammatory activity.