

УДК 616-092.19
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33

Т. И. ВЛАСОВА¹, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ², Т. Д. ВЛАСОВ²

Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия 430000, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: v.t.i@bk.ru

Статья поступила в редакцию 12.04.2023 г.; принята к печати 03.06.2023 г.

Резюме

Проблема клеточного старения является ключевой в определении механизмов старения организма в целом и развития возраст-ассоциированных заболеваний. Изучение факторов, вызывающих активацию программы клеточного старения эндотелия, является важным аспектом расширения превентивных anti-age технологий, направленных на замедление данного процесса и снижения риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В данном обзоре освещены современные представления о факторах старения эндотелиальных клеток с акцентом на роль эндогенных изменений гомеостаза эндотелиальных клеток, их предшественниц и микроокружения. В качестве предполагаемых механизмов старения эндотелия рассмотрены дисрегуляция клеточного цикла, митохондриальная дисфункция, изменение гомеостаза белков, истощение пула эндотелиальных клеток-предшественников, а также изменение регуляции программ апоптоза и аутофагии.

Ключевые слова: эндотелий, старение, сенесцентный фенотип, маркеры старения

Для цитирования: Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):19–33. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.

UDC 616-092.19
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33

Т. И. VLASOVA¹, N. N. PETRISHCHEV², T. D. VLASOV²

Endothelium and aging: mechanisms for formation of senescence associated phenotype of endothelial cells

¹ Ogaryov National Research Mordovia State University, Saransk, Russia 68, Bolshevistskaya str., Saransk, Russia, 430000

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: v.t.i@bk.ru

Received 12.04.2023; accepted 03.06.2023

Summary

The problem of cellular aging is a key one in determining the mechanisms of organism aging and the development of age-associated diseases. The study of the cause factors of the endothelial cellular aging program activation is an important aspect of expanding preventive anti-age technologies aimed at slowing down this process and reducing the risk of cardiovascular system diseases. This review highlights current ideas about the factors of endothelial cell aging and the role of endogenous changes in the homeostasis of endothelial cells, their precursors, and the microenvironment. Cell cycle dysregulation, mitochondrial dysfunction, changes in protein homeostasis, depletion of the endothelial progenitor cells pool and changes in the regulation of apoptosis and autophagy programs are considered as mechanisms of endothelium aging.

Keywords: endothelium, aging, senescence-associated phenotype, aging markers

For citation: Vlasova T. I., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Endothelium and aging: mechanisms for formation of senescence associated phenotype of endothelial cells. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(3):19–33. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.

«Уметь быть старым – это искусство, которым владеют лишь немногие»

Франсуа де Ларошфуко (1613–1680)

Введение

Проблема старения занимает человеческое сознание со времен первых цивилизаций. Несмотря на естественность возрастных изменений организ-

ма человека как неизбежного компонента жизни, рассмотрение данных процессов выходит далеко за рамки физиологии. Факт заключается не только в понимании того, что вероятность развития соматических заболеваний закономерно увеличивается с возрастом, но и в справедливости обратного постулата, сформулированного еще Аристотелем, что «...болезнь есть приобретенная старость».

В настоящее время увеличение среднего возраста представляет собой серьезную глобальную проблему для здоровья населения планеты, что связано с увеличением распространенности таких возраст-зависимых заболеваний, как атеросклероз, нейродегенеративные и онкологические болезни [1–4].

Последние десятилетия фокус внимания исследователей направлен на изучение клеточного старения (количество статей в базе PubMed по результатам поиска по ключевым словам «cell senescence» за период с 2012 до 2022 гг. возросло с 1918 до 3342) как патофизиологической основы развития возраст-ассоциированных заболеваний [5]. История изучения старения эукариотической клетки насчитывает более ста лет от экспериментов А. Карреля и Л. Хейфлика с клеточными культурами до современных исследований *in vitro* и *in vivo* с использованием экспериментальных моделей на животных [6]. За этот период понимание механизмов клеточного старения претерпевало неоднократную смену парадигм от отрицания данного феномена («о возможности продления на неопределенный срок жизни тканей, выделенных из организма» А. Carrel [7]) до современной концепции антагонистической плейотропии клеточного старения [8–10]. Согласно консенсусу Международной ассоциации клеточного старения (ICSA) феномен старения клетки определяется как состояние, вызванное стрессовыми воздействиями и определенными физиологическими процессами и характеризующееся длительной и, как правило, необратимой остановкой клеточного цикла на фоне макромолекулярных повреждений при наличии особенностей секреторной и метаболической активности [11]. Большое количество работ, посвященных изучению факторов, механизмов и проявлений клеточного старения, описывают изменения в фибробластах и эпителиальных клетках как *in vivo*, так и *in vitro*. Причем выявленные маркеры клеточного старения не одинаково определены и значимы для разных типов клеток. Данный факт затрудняет возможность экстраполяции полученных данных с одного типа клеток на другой и актуализирует проблему изучения как универсальных, так и специфических механизмов старения в различных типах клеток.

В последние годы повышенный интерес исследователей привлекает проблема старения эндотелиальных клеток, учитывая их особую роль в регуляции гемоваскулярного гомеостаза и обеспечении адаптивных реакций сосудов [12]. Избыточное появление и патологическое накопление стареющих клеток связано с целым рядом заболеваний и возраст-ассоциированных изменений различных систем органов. Старение эндотелиальных клеток (ЭК) сосудов является одной из причин эндотелиальной дисфункции, поэтому нередко играет ключевую роль в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [13, 14].

Таким образом, проблема клеточного старения является ключевой в определении механизмов старения организма в целом и развития возраст-ассоциированных заболеваний в частности. Изучение патогенеза старения эндотелиальных клеток является перспек-

тивным в расширении представлений о дезадаптивном ремоделировании эндотелия при хронологическом и индуцированном старении и является основой в плане поиска новых мишеней для фармакологической регуляции сенесцентной трансформации фенотипа ЭК. В данном обзоре освещены современные представления о факторах, механизмах старения ЭК.

***Vive ut vivas.* Регенерация и репарация эндотелия**

В настоящее время эндотелий описывается как клеточный монослой мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, обладающий аутокринной, паракринной и эндокринной активностью и выполняющий многочисленные функции [15]. ЭК проявляют высокоспециализированную и гетерогенную природу, а их фенотипы различаются между органами [16, 17]. Проект эндотелиального атласа и консорциум Tabula Muris значительно расширили текущее понимание гетерогенности ЭК на уровне транскриптома в каждом конкретном типе ткани. Ключевым выводом, сделанным на основе этих двух наборов данных, был тот факт, что гетерогенность ЭК определяется соответствующей функцией органа/ткани [18].

Основная задача эндотелия – динамическое поддержание гемоваскулярного гомеостаза в соответствии с постоянно меняющимися условиями – определяет его высокую адаптационную лабильность. Различные химические и физические стимулы, активируя пути внутриклеточного сигналинга, определяют формирование физиологического или патологического фенотипа с включением различных программ клеточного поведения в зависимости от условий и потребностей микроокружения [15].

Эндотелий может быстро адаптироваться к физиологическим или патофизиологическим изменениям, но прогрессирующая дегенерация, вызванная старением и непрерывным воздействием факторов окружающей среды, может значительно препятствовать механизмам восстановления и поддержания эндотелия [4, 19]. Эндотелиальные клетки обладают значительным пролиферативным потенциалом, который можно наблюдать *in vivo*, например, при эмбриональном и постнатальном росте организма, заживлении ран, а также *in vitro* в клеточных культурах. При этом в состоянии покоя эндотелий *in vivo* имеет низкую скорость обновления клеток [20].

Данный показатель определяется фенотипом эндотелия, видом и локализацией сосуда. Наибольшая скорость обновления эндотелиальных клеток в физиологических условиях отмечается в сосудах печени, наименьшая – в сосудах головного мозга. Среднее время жизни клетки интактного эндотелия варьирует от 47 до 23000 дней и не зависит от скорости пролиферации данной ткани [21]. Однако, по мнению некоторых авторов, крайние значения являются нетипичными и в целом время обновления эндотелия здоровой ткани нужно оценивать в 100–1000 дней [22]. Причем эти данные получены в экспериментах на мышах, поэтому их только условно можно пере-

нести на человека, у которого, вероятно, скорость обновления эндотелия меньше. При патологических состояниях, связанных с дисфункцией или повреждением эндотелия, скорость обновления ЭК увеличивается. Триггерами пролиферативной индукции ЭК являются сигналы от апоптотических, поврежденных или стареющих клеток.

Источниками новых ЭК могут являться зрелые клетки внутренней выстилки сосуда, тканевые резидентные эндотелиальные клетки-предшественницы (ТЭКП) и костномозговые (миелоидные) эндотелиальные клетки-предшественницы (МЭКП).

Зрелые ЭК могут пролиферировать в нормальных и патологических условиях при стимуляции факторами роста, такими как VEGF, FGF, ангиопоэтин и др. [23]. Так, например, в работе He и др. было показано, что у мыши новая сосудистая сеть сердца после повреждения формируется из ранее существовавших зрелых ЭК [24].

Большое внимание исследователей в последнее десятилетие приковано к резидентным тканеспецифичным эндотелиальным клеткам-предшественницам (ТЭКП) [19, 25]. Особая роль отводится данным клеткам при регенерации эндотелия в патологических условиях. Считается, что они не только служат активным пулом для восстановления эндотелия, но и регулируют процесс регенерации органа при его повреждении. ТЭКП формируют специализированные сосудистые ниши, которые в ответ на стимул вырабатывают определенные наборы факторов роста (ангиокринные факторы), активно участвующие в индукции пролиферации и дифференцировки тканеспецифичных резидентных стволовых клеток и клеток-предшественников в специализированные функциональные клетки данной ткани [26–28]. Фенотипическое и функциональное разнообразие ТЭКП в тканях определяется органоспецифической и ситуационной изоляцией этих клеток [29].

Эндотелиальные клетки-предшественницы костного мозга (МЭКП) или миелоидные ангиогенные клетки, практически не участвуют в процессах физиологической регенерации, но принимают активное участие в репаративных процессах. В частности, инфузия эндотелиальных прогениторных клеток костного мозга способствует практически полной коррекции индуцированного поражения печени [30–33]. В исследовании E. Ricottini с соавторами показано, что МЭКП могут способствовать эндогенному восстановлению сосудов после кардиохирургических вмешательств, что сопряжено с кардиопротекцией и снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии [34]. В настоящее время считается, что трансплантированные экзогенные МЭКП стимулируют регенерацию эндотелия по паракринному механизму [35].

После эндотелиального повреждения процесс репарации сосудов включает восстановление функционального эндотелиального монослоя (т. е. эндотелиальную регенерацию) и создание эндотелиальных соединений для формирования полупроницаемого барьера. Поврежденные ЭК и другие клетки, такие как стволовые клетки/клетки-предшественницы, вы-

свобождают ангиогенные и хемотаксические факторы и способствуют регенерации эндотелия. Важная роль в механизме эндотелиальной пролиферации отводится активации сигнального пути Notch1 и фактора транскрипции FoxM1.

Особое значение в регуляции процесса пролиферации ЭК играют гладкомышечные клетки стенки сосудов. Они рецептор-опосредованно инициируют пролиферацию ЭК через BMPR2, а также выделяют различные факторы (например, CXCL7), чтобы активировать передачу сигналов CCR2 в соседние ЭК и способствовать их миграции для реэндотелизации [19, 36].

Дополнительного внимания заслуживают перicyты в поддержании выживания ЭК, формировании барьеров, иммунного ответа, а также в регуляции заживления ран. Перicyты взаимодействуют с ЭК, участвуют в формировании базальных мембран сосудов и способствуют их созреванию [37–40].

Одной из программ клеточного поведения, характеризующейся ограничением пролиферации, способности к регенерации и изменением клеточных функций, является старение ЭК. В основе активации данной программы лежит накопление макромолекулярных повреждений, вызывающих необратимую остановку клеточного цикла и изменение фенотипа ЭК. Накопление сенесцентных клеток в эндотелии существенно снижает регенеративные возможности эндотелия сосудов и приводит к неблагоприятным структурным изменениям стенки сосуда и ассоциированным с ними развитием ССЗ. В настоящее время ведется активное изучение факторов, активирующих программу клеточного старения и его механизмов.

Факторы и механизмы старения эндотелия

Определение факторов, вызывающих активацию программы клеточного старения эндотелия, является важным аспектом расширения превентивных anti-age технологий, направленных на замедление данного процесса и снижения риска развития ССЗ. Клетки могут подвергаться старению независимо от возраста организма под влиянием большого количества внешних факторов [41–43].

В связи с этим принято выделять хронологическое (репликативное) и преждевременное (индуцированное) старение. Последнее определяет межиндивидуальную неоднородность одновозрастной выборки с точки зрения риска развития новых заболеваний, инвалидности или смерти [44, 45].

Наличие хронологического старения как физиологического феномена и индуцированного преждевременного старения как компонента патологических процессов ставит вопрос о роли каждого из триггерных факторов. Ускоренное биологическое старение ЭК может накладываться на эффекты хронологического старения, как, например, при атеросклерозе у пожилых людей [46].

В настоящее время к факторам, инициирующим преждевременное старение ЭК, относят экзогенные влияния и изменения гомеостаза микроокружения ЭК и их предшественниц, характеризующиеся накоплением в интерстиции и плазме крови метаболитов и

биологически активных веществ, способствующих макромолекулярным внутриклеточным повреждениям и формированию сенесцентного фенотипа ЭК.

К экзогенным влияниям относят действие факторов физической, химической и биологической природы, таких как ионизирующая радиация [47], канцерогены, лекарственные препараты, токсины [48, 49], ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны и метаболиты, производимые патогенными микроорганизмами [50].

Изменения гомеостаза микроокружения ЭК связывают с окислительным стрессом, воспалением, гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперурикемией, гипергликемией, дислипидемией, стойким изменением гидродинамических влияний и др.

Окислительный стресс является одним из универсальных механизмов клеточного повреждения и связан с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК), повреждающих макромолекулы клетки. «Свободнорадикальная теория старения» долгое время была одной из основных концепций, лежащих в основе как хронологического, так и индуцированного старения. Физиологические уровни АФК необходимы для поддержания нормальной клеточной функции, но гиперпродукция АФК вызывает патологические эффекты, такие как изменения транскрипции ДНК, прерывание многочисленных окислительно-восстановительных сигнальных путей, нарушение клеточной структуры и функции. НАДФН-оксидаза (NOX) является одним из важных внутриклеточных ферментов, ответственных за продукцию АФК. Было обнаружено, что определенные изоформы NOX сопряжены с дисфункцией ЭК при атеросклерозе, артериальной гипертензии и сахарном диабете. Микровезикулы сенесцентных ЭК, выделенные у пациентов с острым коронарным синдромом, вызывали старение культуры ЭК посредством NOX-опосредованной активации протеинкиназ и фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы В. Вызванное окислительным стрессом повреждение является движущим фактором преждевременного старения ЭК и развития ССЗ, связанных с возрастом [12, 52].

Одной из частых клинических ситуаций повышения интенсивности свободнорадикального окисления в условиях патологии является **воспаление**.

В обзоре С. Franceschi и J. Campisi (2014) старение представлено как хронический, системный, слабовыраженный провоспалительный статус. Данное направление исследований привело к активному использованию термина «inflammaging» [53–55].

Воспаление как типовой патологический процесс активно регулируется ЭК наряду с лейкоцитами, фибробластами и другими клеточными элементами. При остром воспалении в ответ на цитокиновую стимуляцию ЭК проходит ряд адаптивных изменений (провоспалительная активация эндотелия), позволяющих оптимально регулировать микрогемодинамику в очаге воспаления, способствуя разрешению процесса. После устранения альтеративного агента обратимо поврежденные ЭК восстанавливают свой «противовоспалительный» фенотип, а необратимо

поврежденные – погибают путем некроза/апоптоза и элиминируются с последующей регенерацией микрососудов и активацией механизмов ангиогенеза [15].

Совсем иная ситуация складывается при хроническом воспалении. Длительное действие первичных и вторичных альтеративных агентов приводит к дезадаптивному ремоделированию эндотелия, способствуя формированию эндотелиальной дисфункции – типовому патологическому состоянию, ассоциированному со многими возраст-зависимыми заболеваниями [13, 26, 56]. Действительно, продолжительное воздействие ряда цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α и др.) вызывает преждевременное старение ЭК как компонент дисфункционального ремоделирования, связанного с длительной активацией NF- κ B и Nlrp3, что подтверждает роль воспаления в старении ЭК [57, 58, 59].

Дисметаболические явления. Дислипидемия как компонент нарушения липидного метаболизма является фактором риска многих возраст-ассоциированных заболеваний, характеризующихся увеличением жесткости сосудистой стенки. Важную роль в формировании сенесцентного фенотипа ЭК и патогенезе сосудистого старения играет дисфункция периваскулярной жировой ткани, прилегающей к стенке сосуда. Периваскулярная жировая ткань служит не только структурным компонентом, присутствующим в большинстве артерий, но и источником большого количества молекул с различными эффектами, которые могут воздействовать на эндотелий эндокринным и паракринным путем [60].

Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови считается одним из факторов риска старения ЭК, эндотелиальной дисфункции и ассоциированных с ними ССЗ [61, 62]. Было показано, что мочевая кислота вызывает старение ЭК за счет повышенной экспрессии белков, участвующих в передаче сигналов ангиотензина II, индукции окислительного стресса и увеличении активности ксантиноксидазы [61, 63].

Другим значимым дисметаболическим фактором, индуцирующим старение ЭК, является гипергликемия. В исследовании Shosha E. et al. (2018) показано, что повышение активности фермента уреогидролазы аргиназы 1 играет решающую роль в индуцированном диабетом старении ЭК сетчатки [64, 65].

Большое количество исследований посвящено изучению роли **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)** в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний. Многократно показано, что аномальная активация РААС приводит к старению и дисфункции ЭК. Ангиотензин II (АТ II) способствует увеличению связанной со старением активности бета-галактозидазы – биомаркера клеточного старения в культивируемых ЭК человека [66]. Ингибирование ангиотензин-превращающего фермента, блокада рецептора к АТ II типа 1 (AT1R) увеличивают продолжительность жизни за счет улучшения функции ЭК, что связывают со снижением образования митохондриального разобщающего белка 2 и повышением способности ЭК к синтезу макроэргов [67, 68]. Кроме того, альдостерон и повышенное содержание соли в рационе увеличивают экспрессию эпителиальных

Факторы и механизмы старения эндотелиальных клеток

Factors and mechanisms of endothelial cells aging

Факторы старения ЭК	Механизмы старения ЭК
Экзогенные: • ионизирующая радиация [52] • канцерогены, лекарственные препараты, токсины [52, 53] • молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами, метаболиты микроорганизмов [55] Эндогенные: • оксидативный стресс [56, 57] • хроническое воспаление [17, 19, 24, 26, 58–62] • дисметаболические явления (дислипидемия, гиперурикемия, гипергликемия) [63–68] • гиперактивация РААС [69–72] • изменение гидродинамических влияний [73,74]	Дисрегуляция клеточного цикла: • повреждение ДНК [81, 82] • недостаточность репарации ДНК [84] • укорочение теломер [12, 85] • нарушение эпигенетической регуляции [88–96] • ингибирование циклин-зависимых киназ [73, 75–82] Митохондриальная дисфункция [51, 97] Изменение белкового гомеостаза [98–103] Истощение пула эндотелиальных клеток-предшественников [51, 106] Изменение активации программы апоптоза и аутофагии [104, 105]

Na⁺ каналов (ENaC) на поверхности ЭК, что приводит к снижению продукции оксида азота NO и повышению жесткости цитоскелета [69].

Особое значение в индукции сенесцентного фенотипа ЭК принадлежит **изменениям гидродинамических влияний** на ЭК [70]. Достаточно давно известно, что нарушенный кровоток ускоряет старение ЭК. Одним из доказательств справедливости этого положения является то, что в месте бифуркации подвздошной артерии теломеры ЭК заметно короче [71].

Таким образом, факторы, индуцирующие старение ЭК, достаточно разнообразны и могут иметь экзогенное и эндогенное происхождение (таблица).

Несмотря на большое количество агентов и их природу, следует отметить некоторую универсальность их результирующих эффектов. Накопление повреждений макромолекул приводит в итоге к остановке клеточного цикла и формированию сенесцентного фенотипа с характерной метаболической и секреторной активностью.

Рассматривая **механизмы старения ЭК**, следует выделить: дисрегуляцию клеточного цикла, митохондриальную дисфункцию, изменение синтеза белков, истощение пула эндотелиальных клеток-предшественниц, изменение регуляции программ апоптоза и аутофагии (рисунок).

Дисрегуляция клеточного цикла. Основными механизмами остановки клеточного цикла являются прямое повреждение ДНК (включая укорочение теломер), нарушение эпигенетической регуляции транскрипции генов и ингибирование циклинзависимых киназ.

Клеточный цикл контролируется циклинзависимыми киназами (CDK) и их ингибиторами. В стареющих клетках повышенные уровни ингибиторов циклинзависимых киназ способствуют блокаде клеточного цикла в фазе G1/S. Показано, что сигналы остановки клеточного цикла в большинстве случаев сходятся на путях p53-cdkn1a (p21) и/или (RB)-cdkn2a (p16) [70, 72]. Повышение экспрессии p21 и p16 обнаружено при старении в ЭК мыши [73–75], что также подтверждает роль данных путей остановки клеточного цикла эндотелиоцитов.

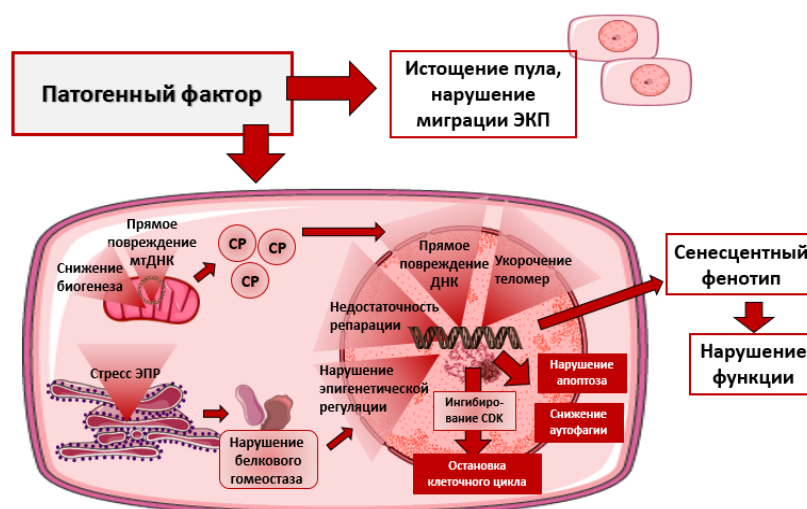
Стимулами для экспрессии и активации ингибиторов циклинзависимых киназ являются повреждение

ДНК, дисфункция теломер и нарушение эпигенетической регуляции транскрипции генов [76, 77].

Повреждения ДНК при неэффективности/недостаточности репарации могут привести к необратимой остановке роста. В настоящее время расширяется список генов, мутации в которых являются значимыми в процессе старения ЭК. Показано, что гены аполипопротеина E, белка forkhead box O1, IL-6, Sirt6, аргининосукцинатсинтазы 1, NOX4, аквапорины 1, p15 и p16 функционально связаны со старением ЭК [78, 79].

В качестве защитной реакции накопление невосстановленных повреждений ДНК запускает ряд биологических путей, позволяющих избежать вредных последствий геномной нестабильности из-за остановки клеточной пролиферации и клеточного старения. Было обнаружено, что гены белков, участвующих в репарации ДНК, такие как полиАДФ-рибоза, полимеразы 1 (PARP1), ДНК-зависимая протеинкиназа и апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1/редокс-фактор 1, увеличиваются в образцах тканей, полученных при эндартерэктомии сонной артерии. Мутации данных генов также являются факторами риска ускоренного сосудистого старения [80, 81].

Одним из значимых механизмов репликативного старения является укорочение теломер при каждом делении и низкий уровень экспрессии/активности теломеразы (TERT). Было установлено, что длина теломер ЭК отрицательно коррелирует с возрастом пациента и со степенью атеросклероза [82], причем у пациентов с дислипидемией более короткие теломеры наблюдаются даже в циркулирующих эндотелиальных клетках-предшественниках [83]. В исследовании T. Minamino et al. показано, что модификация теломер путем ингибирования фактора связывания теломерных повторов (Trf2) в культуре ЭК аорты человека приводила к повышенной экспрессии β-галактозидазы, ICAM-1, снижению активности eNOS, что расценивалось авторами как старение ЭК. Дополнительное введение TERT предотвращало нарушение вышеописанных функций эндотелия [84]. Дополнительное подтверждение роли укорочения теломер в клеточном старении было получено при выявлении *in vitro* данного феномена, а также



Механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток. Действие патогенного фактора (экзогенного/эндогенного происхождения) на тканевом уровне приводит к истощению пула и нарушению миграции ЭКП; на клеточном: вызывает повреждение митохондриальной ДНК и снижение биогенеза, что сопровождается повышенной продукцией свободных радикалов (СР) и потенцированием клеточного повреждения; стресс ЭПР и нарушение белкового гомеостаза, способствуя нарушению структуры и функции внутриклеточных белков; прямое повреждение ядерной ДНК и нарушение эпигенетической регуляции, что сопровождается абсолютной и относительной недостаточностью репаративных систем и ведет к накоплению дефектов ДНК. Данные изменения структуры и регуляции генов приводят к ингибированию CDK (циклинзависимых киназ) и остановке клеточного цикла, изменению программы апоптоза и аутофагии, а также к формированию сенесцентного фенотипа и нарушению функции ЭК)

Mechanisms for formation of senescence-associated phenotype of endothelial cells. The pathogenic (exogenous/endogenous) factor action leads to depletion of the endothelial progenitor cells pool at the tissue level. Intracellular events include the mitochondrial DNA damage and biogenesis decrease, accompanied by high production of free radicals and enforcement of cellular damage. Endoplasmic reticulum stress and violation of protein homeostasis are contributing to the disruption of the structure and function of intracellular proteins. Direct damage of nuclear DNA and violation of epigenetic regulation is accompanied by an absolute and relative insufficiency of reparative systems, which leads to the accumulation of DNA defects. These changes in the structure and regulation of genes lead to the inhibition of CDKs (cyclin-dependent kinases) and cell cycle arrest, the change of apoptosis and autophagy programs, the formation of senescence-associated phenotype and impaired endothelium cells' function)

вследствие снижения репликативной способности и нарушения функции ЭК, полученных от детей с синдромом прогерии Хатчинсона-Гилфорда [85].

Транскриптомные подходы дают уникальные перспективы в расширении представлений о механизмах и значимых маркерах стареющих клеток. Обсуждается роль нарушений эпигенетической регуляции в старении ЭК, в частности выявлено изменение влияний длинных некодирующих РНК, микроРНК, нарушения метилирования ДНК, ацетилирования гистонов [87].

Митохондриальная некодирующая РНК ASncmtRNA-2 была увеличена в ЭК аорты старых мышей, а гиперэкспрессия ASncmtRNA-2 индуцировала остановку клеточного цикла в фазе G2/M и вызывала репликативное старение в ЭК [88].

МикроРНК (миРНК) представляют собой одноцепочечные РНК длиной около 25 нуклеотидов. Доказано, что миРНК активно участвуют в регуляции роста сосудов, ангиогенезе, воспалении и фиброзе. Стареющие ЭК *in vitro* демонстрируют увеличение экспрессии миРНК-29. В исследовании R. A. Boon et al. показано, что повышение экспрессии миРНК-29 в тканях аорты у старых мышей было сопряжено с подавлением синтеза коллагена IV типа и ускоренным старением тканей [89, 90].

Изменения в метилировании ДНК и модификации гистонов отмечаются при развитии многих возраст-ассоциированных заболеваний. Существуют специфические паттерны метилирования ДНК, определяющие регуляцию транскрипции генов, связанных со старени-

ем. Метилирование ДНК обычно катализируют три фермента, названные ДНК-метилтрансферазами (DNMT) [91, 92]. Гипометилирование ДНК, возникающее при старении, часто связано со снижением активности ферментов метилирования ДНК и происходит в определенных локусах генов, включая IGF-II, c-fos и p16 [93]. Кроме того, ингибирование метилирования ДНК в промоторах GATA-2/3 и eNOS усиливает дифференцировку культивируемых эндотелиальных клеток-предшественников в зрелые ЭК, определяя снижение их пролиферативного потенциала [94].

Ацетилирование гистонов является значимым механизмом эпигенетической регуляции активности генов клеточного цикла и играет важную роль в старении ЭК и связанной с ним сосудистой дисфункции. Данный процесс регулируется ферментами деацетилазами (HDAC) и ацетилтрансферазами (HAT). В частности, фермент HDAC3 активируется ламинарным потоком и VEGF через путь рецептора VEGF 2/протеинкиназы B, что индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественниц (ЭКП) и их дифференцировку в ЭК. Делеция гена *HDAC3* приводит к ингибированию VEGF-индуцированной пролиферации и дифференцировки ЭКП. Активность HAT зависит от напряжения сдвига и также влияет на процессы дифференцировки линии ЭК [95, 96].

Митохондриальная дисфункция. Повреждение ДНК происходит как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК (мтДНК); последняя особенно чувствительна к повреждению, частично из-за отсутствия

защитных гистонов, а также в результате непосредственной близости к внутренней митохондриальной мембране, продуцирующей АФК. Значение данного механизма актуально и для ЭК. В частности, повреждение мтДНК отмечено в клетках эндотелия атеросклеротической бляшки у пациентов с ИБС [46]. С возрастом происходит снижение эндотелиального митохондриального биогенеза. В стареющих ЭК экспрессия PGC-1, комплексов I, III, IV и цитохромоксидазы значительно снижена, что увеличивает выработку АФК и ухудшает функции ЭК в сосудах при старении, замыкая порочные круги повреждения и старения клетки [97].

Нарушение белкового гомеостаза и роль отдельных белков. Белковый гомеостаз – комплекс внутриклеточных процессов биосинтеза, фолдинга, транспортировки и деградации белков. Одним из важных внутриклеточных механизмов, связанных с нарушением процессов белкового обмена, является ответ развернутых белков (UPR), возникающий при стрессе эндоплазматического ретикула (ЭПР). В обзоре Scull & Tabas (2011) отмечено, что при атеросклерозе активация UPR сопряжена с изменением генетической программы ЭК [98]. Кроме того, нарушения протеостаза также оказывают большое влияние на другие сигнальные пути, лежащие в основе старения; например, НАДФ-оксидазы являются неотъемлемыми сигнальными элементами UPR во время стресса ЭПР, а NOX4 и NOX2 регулируют апоптоз после стресса ЭПР и выраженность оксидативного стресса [99].

Отдельного внимания в индукции старения ЭК заслуживают сиртуины (семейство Sirt), белок Klotho и фактор роста фибробластов (FGF). Сиртуины (Sirts) – группа молчащих белков-регуляторов, играющих важную роль в процессах репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и старения ЭК. Показано, что сиртуин 1 (Sirt1) предотвращает повреждение ДНК, остановку клеточного цикла, снижает окислительный стресс и старение ЭК артерий посредством ингибирования пути Forkhead box O [100].

Белок Klotho задерживает процесс старения и сохраняет долголетие за счет регуляции гомеостаза фосфатов, обеспечения функционирования сигнального пути Wnt и передачи сигналов инсулина. Клинические испытания показали, что снижение уровня Klotho в сыворотке было связано с наличием и тяжестью ИБС независимо от других установленных факторов риска ССЗ [101]. Кроме того, у мышей с нокаутом гена *Klotho* проявлялись признаки преждевременного старения, такие как измененный метаболизм кальция/фосфата, кальцификация сосудов и сокращение продолжительности жизни [102]. FGF21 регулирует старение ЭК путем изменения активности eNOS, ингибирования активации p53 и улучшения митохондриального биогенеза [103].

Изменение активации программы апоптоза и аутофагии. Принципиальный интерес представляет особенность сенесцентных клеток изменять реализацию программы апоптоза. Стареющие клетки накапливают макромолекулярные повреждения, включая разрывы ДНК, и активируют пути ответа

на повреждение ДНК. Было показано, что моделирование репликативного и индуцированного старения изолированных ЭК вены пупочного канатика человека (HUVEC) сопровождается увеличением экспрессии белков-регуляторов апоптоза p16, p21 и p53 [104]. Рядом исследований выявлено, что повреждение ДНК, в том числе и дисфункция теломер, индуцируют несколько генов-супрессоров опухолей, включая p53, и приводят к клеточному старению путем остановки клеточного цикла [105, 106].

При этом стареющие клетки ускользают от апоптоза как естественного механизма охраны генома, путем активации антиапоптотических путей стареющих клеток (SCAP), в то время как ключевые медиаторы апоптоза экспрессируются с повышенной активностью, но вторично подавляются [107].

Аутофагия обычно связана с оборотом органелл и других клеточных компонентов, которые направляются в лизосомы для молекулярного перепрофилирования. При высоком уровне клеточного стресса аутофагия также может приводить к активации путей апоптоза. Предполагается, что при угнетении аутофагии нарушается процессинг и уменьшается количество белков, контролирующих деление митохондрий, что сопровождается повышением синтеза регуляторов апоптоза p21 и p16 в стареющих клетках HUVEC [108]. При этом H. Tai et al. было показано, что сенесцентные клетки обладают возможностью ингибировать аутофагию [109].

Истощение пула и нарушение миграции ЭКП. Учитывая значение ЭКП в регенерации эндотелия, истощение пула данных клеток рассматривается как один из механизмов старения эндотелия. Нарушения миграции и адгезии миелоидных ЭКП зарегистрированы у мышей с атеросклерозом. Одним из возможных механизмов подобных изменений у старых животных может быть пониженная экспрессия на эндотелии хемокиновых рецепторов, например CXCR4 [46]. Снижение количества ЭКП рассматривается как следствие нарушения дифференцировки в костном мозге у стареющих людей или миело- и цитотоксического действия повреждающих агентов [110].

Сенесцентный фенотип и дисфункция эндотелия

Восприимчивость к факторам, индуцирующим клеточное старение, и формирующиеся характеристики стареющих клеток зависят от типа клеток, ткани, патологического состояния и других условий. Стареющие клетки демонстрируют контекстно-зависимое фенотипическое разнообразие, которое включает спектр конвергентных и дивергентных фенотипов и, как следствие, функциональности [5].

Впервые понятие сенесцентного фенотипа в аспекте «секреторного фенотипа, ассоциированного со старением» (SASP) появилось в работе J. P. Coppe et al., которые показали, что после повреждения ДНК клетки останавливают свой клеточный цикл и начинают секретировать множество факторов, оказывающих влияние на окружающие клетки, что сопровождается большим количеством различных биологических эффектов [111].

Считается, что сенесцентный фенотип ЭК контролируется p53, NF- κ B, CEBPB, транскрипционными факторами JAK-STAT и GATA4. Данный фенотип представлен морфологическими, метаболическими и секреторными изменениями ЭК, что с одной стороны модулирует адекватный адаптивный ответ эндотелия на изменившееся микроокружение, а с другой – замыкает «порочный круг» прогрессирования старения за счет включения новых ЭК в процесс изменения фенотипа в ответ на биохимические стимулы [112].

Безусловно, связанное со старением изменение структуры и «поведения» ЭК при их накоплении находит свое отражение в развитии эндотелиальной дисфункции. Формирование сенесцентного фенотипа во многом регулируется теми же генетическими механизмами, что и дисфункциональное ремоделирование эндотелия. Учитывая современные представления о дисфункции эндотелия, следует предположить, что данное патологическое состояние может являться частью программы старения эндотелия. Это находит свое подтверждение в результатах исследований, демонстрирующих присутствие всех компонентов (вазомоторного, барьерного, ангиогенного и гемостатического) эндотелиальной дисфункции в стареющем эндотелии.

Нарушение вазомоторной функции отмечается как следствие ослабленной выработки эндотелиального оксида азота (NO) и эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) при повышенном высвобождении эндотелина-1 (ET-1) и нарушении метаболизма Ca^{2+} . Указанные изменения приводят к нарушению релаксации сосудов в ответ на увеличение напряжения сдвига, что является одним из факторов риска повышения жесткости сосудистой стенки и развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [46, 113].

Старение ЭК нарушает целостность гемотканевых барьеров. В исследовании Y. Yamazaki et al. показано, что накопление сенесцентных сосудистых клеток связано с нарушением целостности и способствует повреждению гематоэнцефалического барьера, что повышает риск развития неврологических осложнений [3]. Кроме того, повышение продукции провоспалительных цитокинов стареющими ЭК приводит к нарушению сборки комплекса плотных контактов и утрате целостности эндотелиального барьера [114]. Активно обсуждается изменение функционирования системы Angp-Tie (ангиопоэтин-тирозинкиназа) под влиянием факторов, повреждающих эндотелий, как один из механизмов нарушения регуляции ангиогенеза и повышения проницаемости гемотканевых барьеров [115]. В аспекте старения ЭК данный вопрос нуждается в дополнительном изучении.

Нарушение ангиогенеза при старении ЭК обусловлено ограничением их пролиферативного потенциала путем остановки клеточного цикла, также сенесцентные ЭК в ряде наблюдений демонстрировали более низкие уровни экспрессии ряда факторов роста [3, 103, 116, 117]. Другим механизмом нарушения ангиогенеза является увеличение деградации VEGFR2 под действием факторов-инициаторов клеточного старения [118]. Также показана важная

роль НАДФН-оксидазы [119] и малой ГТФазы RAB7 [120] в угнетении ангиогенеза при старении ЭК. В исследовании C. Arrigoni et al. показано, что ангиогенная функция ЭК зависит не только от возраста пациента и провоспалительных стимулов, но и от тканевой специфичности данных клеток: в частности, ЭК, полученные из сосудов скелетных мышц, снижали ангиогенный потенциал при старении, а в ЭК костного происхождения данного явления не отмечалось [121].

Изучение гемостаз-регулирующей функции эндотелия при старении ЭК также показало ее изменение [122]. Факт повышения риска тромбообразования с увеличением возраста обсуждается на протяжении нескольких десятилетий [123–125], причем повышение тромбогенного потенциала определяется увеличением прокоагулянтной активности ЭК, изменением антикоагулянтных свойств и угнетением системы фибринолиза [126]. Снижение тромборезистентности стареющих ЭК ряд исследователей связывают с формированием провоспалительного фенотипа [127], а также SASP с изменением секреции молекул, регулирующих процесс гемостаза (увеличение vWF, PAI-1,2, снижение tPA, тромбомодулина, ADAMTS-13 и др.) [128, 129]. Одним из обсуждаемых механизмов изменения прокоагулянтной активности эндотелия при старении является нарушение регуляции циркадных ритмов в стареющих клетках [130]. Также значима роль изменений электролитного баланса ЭК, показано увеличение эндотелиальной экспрессии и синтеза фактора Виллебранда при повышении концентрации ионов натрия [131].

Роль сенесцентных ЭК в поддержании воспалительного процесса не вызывает сомнений с учетом возможности индуцирования старения через повреждение. Фенотип стареющих ЭК характеризуют как провоспалительный, что также связано с активацией ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- κ B), что дополнительно способствует сборке инфламасомы белка 3 (NLRP3), процессингу и созреванию про-IL-1 β , что усиливает провоспалительный ответ ЭК на цитокиновую стимуляцию по принципу положительной обратной связи. SASP эндотелия включает большое количество биологически активных веществ, принимающих участие в инициации и пролонгации процесса воспаления (IL-1 β , IL-6, молекулы клеточной адгезии, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), хемоаттрактантный белок-1 моноцитов и т. д.) [132].

Таким образом, повреждение макромолекул под действием различных факторов инициирует сенесцентную трансформацию фенотипа ЭК, которая включает морфологические, метаболические и секреторные изменения. Данные модификации приводят к формированию дисфункции эндотелия, что характеризуется не только провоспалительной трансформацией и нарушением вазомоторной, барьерной, ангиогенной, гемостаз-регулирующей и адгезивной функций эндотелия, но и изменением межклеточных взаимодействий с потенцированием сенесцентной трансформации других клеток микроокружения.

Новые стратегии и перспективы фармакокоррекции старения ЭК

Трендом современного anti-age направления фармакологии является поиск препаратов (сенолитических агентов), способных индуцировать апоптоз или ингибировать секреторный фенотип, связанный со старением. Ограничением к применению данных технологий является понимание роли клеточного старения в базовой физиологии. Присущая программе старения плеiotропность создает определенные трудности для данного направления исследований. Немаловажным является и отсутствие избирательности сенолитических агентов относительно клеток-мишеней. Расширение представлений о структурно-функциональной роли каждого вида стареющих клеток *in vivo* имеет решающее значение для понимания того, как их удаление может повлиять на продолжительность жизни. Положительные результаты были продемонстрированы в доклинических исследованиях при удалении сенесцентных клеток иммунной системы (макрофагов) [133–135].

В то же время удаление ряда клеток, имеющих важное значение в поддержании морфологической структуры определенных анатомических образований и регулирующих их функцию, не представляется возможным. Старение ЭК не исключает поддержания гемоваскулярного гомеостаза в организме в новых условиях хронологического или индуцированного старения. В работах L. Grosse et al. показана структурная и функциональная значимость сенесцентных ЭК. В частности, сенесцентные синусоидные ЭК печени демонстрируют метаболические изменения и усиленную функцию детоксикации, что важно с учетом повышенного образования эндогенных токсических продуктов с возрастом. Удаление сенесцентных ЭК приводит к нарушению гемато-тканевого барьера, что впоследствии способствует развитию периваскулярного фиброза в тканях [136]. Отсюда более перспективным представляется использование фармакоагентов, не удаляющих стареющие ЭК, а замедляющих реализацию программы старения и ограничивающих прогрессивное накопление сенесцентных ЭК. В настоящее время активно развиваются различные подходы к поиску эффективных препаратов, но фармакодинамика данных агентов, как правило, базируется на механизмах сенесцентной трансформации клеток.

Предлагается терапевтический подход, связанный с активацией теломеразы, которая будет препятствовать быстрому укорочению теломер и репликативному старению клеток [86, 137]. Обработка стареющих ЭК мРНК теломеразы улучшала клеточную и ядерную морфологию, повышала репликативную способность, характеризовалась восстановлением эндотелиальных функций, таких как образование оксида азота, захват ацетилированных липопротеинов низкой плотности и ангиогенез, а также снижала выработку воспалительных цитокинов [138].

Учитывая роль НАДФН-оксидазы в формировании АФК и повреждении клеточной ДНК, было показано, что селективное ингибирование данного фермента ограничивает сенесцентную трансформа-

цию ЭК, восстанавливает нарушенный с возрастом кровоток, а также улучшает ангиогенез [119].

Одним из активно изучаемых подходов к анти-возрастной терапии является использование МЭКП. С учетом общности их эмбрионального происхождения с ЭК, данные клетки демонстрируют сильный сосудистый тропизм и показывают свою эффективность в регенерации эндотелия [139].

Другим направлением клеточной терапии является использование кондиционированной среды после культивирования мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток, что приводит к улучшению состояния измененного с возрастом эндотелия и повышает интенсивность ангиогенеза [140].

Перспективным представляется контроль эпигенетической регуляции экспрессии маркеров старения за счет применения микроРНК [141] и контроля значимых внутриклеточных сигнальных путей, например пути сиртуина [142].

Перечисленные подходы далеко не являются исчерпывающими, а лишь демонстрируют возможности контроля такого явления, как старение эндотелиальных клеток, а следовательно и улучшения состояния сосудов и предупреждения развития и/или прогрессирования сосудистой патологии.

Заключение

В заключение нужно отметить, что формирование сенесцентного фенотипа эндотелия индуцируется различными факторами окружающей среды и изменениями гомеостаза организма, имеющими различную значимость в хронологическом и индуцированном старении. Влияние данных факторов приводит к повреждению макромолекул, нарушению эпигенетической регуляции, истощению внутриклеточных компенсаторных систем и формированию стойкого ответа клеток с изменением фенотипа и программы клеточного поведения. Механизмы данных изменений определяются дисрегуляцией клеточного цикла, митохондриальной дисфункцией и нарушением белкового гомеостаза. Несмотря на утрату возможности реализации программы пролиферации, сенесцентные ЭК остаются метаболически и секреторно активными. При этом их дисфункциональность вносит важный вклад в развитие патологии органов и систем и старение организма в целом. Изучение факторов, механизмов старения ЭК, а также изменений их функции является важным аспектом поиска мишеней фармакологического влияния, что может явиться основой нового подхода к anti-age терапии.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Шестакова Е.А. и др. Моделирование возраст-зависимых заболеваний: связь нервной и эндокринной систем // *Анналы клин. и эксперим. неврол.* – 2018; – Т. 12, № 5S. – С. 79–86. [Stavrovskaya AV, Voronkov DN, Shestakova EA, Ol'shansky AS, Yamshchikova NG, Gushchina AS, Illarioshkin SN. Modeling of age-dependent disorders: relationship between the nervous

and endocrine systems // *Annals of clinical and experimental neurology* 2018;12(5S):79–86 (In Russ.)). Doi: 10.25692/ACEN.2018.5.10.

2. Cohen C, Le Goff O, Soysouvanh F, Vasseur F, Tanou M, Nguyen C, Amrouche L, Le Guen J, Saltel-Fulero O, Meunier T, Nguyen-Khoa T, Rabant M, Nochy D, Legendre C, Friedlander G, Childs BG, Baker DJ, Knebelmann B, Anglicheau D, Milliat F, Terzi F. Glomerular endothelial cell senescence drives age-related kidney disease through PAI-1 // *EMBO Mol Med*. 2021;13(11):e14146. Doi: 10.15252/emmm.202114146.

3. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(7):1802–1809. Doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.008.

4. Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, Donato AJ. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence // *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(1):38–51. Doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

5. Gasek NS, Kuchel GA, Kirkland JL et al. Strategies for targeting senescent cells in human disease // *Nat Aging*. 2021;1:870–879. Doi: 10.1038/s43587-021-00121-8.

6. “Социальная жизнь” стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? / Бородин А.В., Дерябин П.И., Грюкова А.А., Никольский Н.Н. // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). – 2018. – Т. 10, № 1(36). – С. 4–14. [Borodkina AV, Deryabin PI, Griukova AA, Nikolsky NN. “Social Life” of Senescent Cells: What Is SASP and Why Study It? // *Acta Naturae*. 2018;10(1(36)):4–14. (in Russ.)].

7. Carrel A. On the permanent life of tissues outside of the organism // *J Exp Med*. 1912;15(5):516–28. Doi: 10.1084/jem.15.5.516.

8. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence // *J Cell Biol*. 2011;192(4):547–556. Doi: 10.1083/jcb.201009094.

9. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl 1):S4–S9. Doi: 10.1093/gerona/glu057.

10. de Keizer PL. The Fountain of Youth by Targeting Senescent Cells? // *Trends Mol Med*. 2017;23(1):6–17. Doi: 10.1016/j.molmed.2016.11.006.

11. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bishchof O, Bishop C, Campisi J, Collado M, Evangelou K, Ferbeyre G, Gil J, Hara E, Krizhanovsky V, Jurk D, Maier AB, Narita M, Niedernhofer L, Passos JF, Robbins PD, Schmitt CA, Sedivy J, Voulgaris K, von Zglinicki T, Zhou D, Serrano M, Demaria M. Cellular Senescence: Defining a Path Forward // *Cell*. 2019;179(4):813–827. Doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005.

12. Hohensinner PJ, Kaun C, Buchberger E, Ebenbauer B, Demyanets S, Huk I, Eppel W, Maurer G, Huber K, Wojta J. Age intrinsic loss of telomere protection via TRF1 reduction in endothelial cells // *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(2):360–367. Doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.11.034.

13. Jia G et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity // *Frontiers Physiol*. 2015;6:231. Doi: 10.3389/fphys.2015.00231.

14. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76–84. [Vlasov TD, Petrishchev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? // *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION*. 2020;17(2):76–84. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.

15. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 4–15. [Vlasova TI, Petrishchev NN,

Vlasov TD. Endothelial dysfunction as the typical pathological state // *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(2):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.

16. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a006429. Doi: 10.1101/cshperspect.a006429.

17. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) // *Артериальная гипертензия*. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102. [Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review) // *Arterial Hypertension*. 2017;23(2):88–102. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.

18. Inverso D, Shi J, Lee KH, Jakab M, Ben-Moshe S, Kulkarni SR, Schneider M, Wang G, Komeili M, Vélez PA, Riedel M, Speeg C, Ruppert T, Schaeffer-Reiss C, Helm D, Singh I, Boutros M, Chintharlapalli S, Heikenwalder M, Itzkovitz S, Augustin HG. A spatial vascular transcriptomic, proteomic, and phosphoproteomic atlas unveils an angiocrine Tie-Wnt signaling axis in the liver // *Dev Cell*. 2021;56(11):1677–1693. e10. Doi: 10.1016/j.devcel.2021.05.001.

19. Dight J, Zhao J, Styke C, Khosrotehrani K, Patel J. Resident vascular endothelial progenitor definition and function: the age of reckoning // *Angiogenesis*. 2022;25(1):15–33. Doi: 10.1007/s10456-021-09817-2.

20. Davies PF, Civelek M, Fang Y, Fleming I. The atherosusceptible endothelium: endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions in vivo // *Cardiovasc Res*. 2013;99(2):315–327. Doi: 10.1093/cvr/cvt101.

21. Hobson B, Denekamp J. Endothelial proliferation in tumours and normal tissues: continuous labelling studies // *Br J Cancer*. 1984;49(4):405–413. Doi: 10.1038/bjc.1984.66.

22. Kliche K, Jeggle P, Pavenstädt H, Oberleithner H. Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium // *Pflügers Arch*. 2011;462(2):209–217. Doi: 10.1007/s00424-011-0929-2.

23. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration // *J Clin Invest*. 2013;123(5):1861–1866. Doi: 10.1172/JCI66025.

24. He L, Huang X, Kanisicak O, Li Y, Wang Y, Li Y, Pu W, Liu Q, Zhang H, Tian X, Zhao H, Liu X, Zhang S, Nie Y, Hu S, Miao X, Wang Q-D, Wang F, Chen T, Xu Q, Lui KO, Molkentin JD, Zhou B. Preexisting endothelial cells mediate cardiac neovascularization after injury // *J Clin Invest*. 2017;127(8):2968–2981. Doi: 10.1172/JCI93868.

25. Wakabayashi T, Naito H, Suehiro JI, Lin Y, Kawaji H, Iba T, Kouno T, Ishikawa-Kato S, Furuno M, Takara K, Muramatsu F, Weizhen J, Kidoya H, Ishihara K, Hayashizaki Y, Nishida K, Yoder MC, Takakura N. CD157 marks tissue-resident endothelial stem cells with homeostatic and regenerative properties // *Cell Stem Cell*. 2018;22:384–397.e6. Doi: 10.1016/j.stem.2018.01.010.

26. Li Z, Solomonidis EG, Meloni M, Taylor RS, Duffin R, Dobie R, Magalhaes MS, Henderson BEP, Louwe PA, D’Amico G, Hodivala-Dilke KM, Shah AM, Mills NL, Simons BD, Gray GA, Henderson NC, Baker AH, Brittan M. Single-cell transcriptome analyses reveal novel targets modulating cardiac neovascularization by resident endothelial cells following myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2019;40(30):2507–2520. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz305.

27. Schupp JC, Adams TS, Cosme C Jr, Raredon MSB, Yuan Y, Omote N, Poli S, Chioccioli M, Rose KA, Manning EP, Sauler M, Deluigi G, Ahangari F, Neumark N, Habermann AC, Gutierrez AJ, Bui LT, Lafyatis R, Pierce RW, Meyer KB, Nawijn MC, Teichmann SA, Banovich NE, Kropski JA, Niklason LE, Pe’er D, Yan X, Homer RJ, Rosas IO, Kaminski N. Integrated

- Single-Cell Atlas of Endothelial Cells of the Human Lung // *Circulation*. 2021;144(4):286–302. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052318.
28. Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells // *Nature*. 2016;529(7586):316–325. Doi: 10.1038/nature17040.
29. Yoder MC. Endothelial stem and progenitor cells (stem cells): (2017 Grover conference series) // *Pulm Circ*. 2018;8(1):2045893217743950. Doi: 10.1177/2045893217743950.
30. Harb R, Xie G, Lutzko C, Guo Y, Wang X, Hill CK et al. Bone marrow progenitor cells repair rat hepatic sinusoidal endothelial cells after liver injury // *Gastroenterology*. 2009;137(2):704–712. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.009.
31. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou PE. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases // *J Hepatol*. 2017;66(1):212–227. Doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.009.
32. Wang L, Wang X, Xie G, Wang L, Hill CK, DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cell progenitor cells promote liver regeneration in rats // *J Clin Invest*. 2012;122(4):1567–1573. Doi: 10.1172/JCI58789.
33. Chen C, Dai P, Nan L, Lu R, Wang X, Tian Y, Zhang X, Gao Y, Zheng S, Zhang Y. Isolation and characterization of endothelial progenitor cells from canine bone marrow // *Bio-tech Histochem*. 2021;96(2):85–93. Doi: 10.1080/10520295.2020.1762001.
34. Ricottini E, Madonna R, Grieco D, Zoccoli A, Stampacchiacchiere B, Patti G, Tonini G, De Caterina R, Di Sciascio G. Effect of high-dose atorvastatin reload on the release of endothelial progenitor cells in patients on long-term statin treatment who underwent percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-EPC Study) // *Am J Cardiol*. 2016;117(2):165–171. Doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.043.
35. Medina RJ, Barber CL, Sabatier F, Dignat-George F, Melero-Martin JM, Khosrotehrani K, Ohneda O, Randi AM, Chan JKY, Yamaguchi T, Van Hinsbergh VWM, Yoder MC, Stitt AW. Endothelial Progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature // *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(5):1316–1320. Doi: 10.1002/sctm.16-0360.
36. Evans CE, Iruela-Arispe ML, Zhao YY. Mechanisms of Endothelial Regeneration and Vascular Repair and Their Application to Regenerative Medicine // *Am J Pathol*. 2021;191(1):52–65. Doi: 10.1016/j.ajpath.2020.10.001.
37. Wang T, Zang G, Zhang L, Sun Z, Liu J, Hou L, Wang Z. Role of Pericytes in Diabetic Angiogenesis // *J Cardio-vasc Pharmacol*. 2022;79(1):e1–e10. Doi: 10.1097/FJC.0000000000001147.
38. Felmeden DC, Blann AD, Lip GY. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease // *Eur Heart J*. 2003;24(7):586–603. Doi: 10.1016/s0195-668x(02)00635-8.
39. Minoshima A, Kabara M, Matsuki M et al. Pericyte-specific *Ninjurin1* deletion attenuates vessel maturation and blood flow recovery in hind limb ischemia // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(10):2358–2370. Doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311375.
40. Špiranec Spes K, Hupp S, Werner F et al. Natriuretic peptides attenuate retinal pathological neovascularization via cyclic guanosine monophosphate signaling in pericytes and astrocytes // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):159–174. Doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313400.
41. He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease // *Cell*. 2017;169(6):1000–1011. Doi: 10.1016/j.cell.2017.05.015.
42. Ritschka B, Storer M, Mas A, Heinzmann F, Ortells MC, Morton JP, Sansom OJ, Zender L, Keyes WM. The senescence-associated secretory phenotype induces cellular plasticity and tissue regeneration // *Genes Dev*. 2017;31(2):172–183. Doi: 10.1101/gad.290635.116.
43. Schmitt CA, Wang B, Demaria M. Senescence and cancer – role and therapeutic opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(10):619–636. Doi: 10.1038/s41571-022-00668-4.
44. Ferrucci L, Kuchel GA. Heterogeneity of Aging: Individual Risk Factors, Mechanisms, Patient Priorities, and Outcomes // *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(3):610–612. Doi: 10.1111/jgs.17011.
45. Martínez-Zamudio RI, Robinson L, Roux PF, Bischof O. SnapShot: Cellular Senescence in Pathophysiology // *Cell*. 2017;170(5):1044–1044.e1. Doi: 10.1016/j.cell.2017.08.025.
46. Uryga AK, Bennett MR. Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis // *J Physiol*. 2016;594(2):2115–2124. Doi: 10.1113/JP270923.
47. Nagane M, Yasui H, Kuppusamy P, Yamashita T, Inanami O. DNA damage response in vascular endothelial senescence: Implication for radiation-induced cardiovascular diseases // *J Radiat Res*. 2021;62(4):564–573. Doi: 10.1093/jrr/rrab032.
48. Kress JM, Dio LD, Heck L, Pulliero A, Izzotti A, Laarmann K, Fritz G, Kaina B. Human primary endothelial cells are impaired in nucleotide excision repair and sensitive to benzo[a]pyrene compared with smooth muscle cells and pericytes // *Sci Rep*. 2019;9(1):13800. Doi: 10.1038/s41598-019-49953-w.
49. Nepali PR, Haimovitz-Friedman A. Chemotherapeutic Agents-Induced Ceramide-Rich Platforms (CRPs) in Endothelial Cells and Their Modulation // *Methods Mol Biol*. 2021;2187:215–221. Doi: 10.1007/978-1-0716-0814-2_12.
50. Brunt VE, Gioscia-Ryan RA, Richey JJ, Zigler MC, Cuevas LM, Gonzalez A, Vázquez-Baeza Y, Battson ML, Smithson AT, Gilley AD, Ackermann G, Neilson AP, Weir T, Davy KP, Knight R, Seals DR. Suppression of the gut microbiome ameliorates age-related arterial dysfunction and oxidative stress in mice // *J Physiol*. 2019;597(9):2361–2378. Doi: 10.1113/JP277336.
51. Jia G, Habibi J, Aroor AR, Hill MA, DeMarco VG, Lee LE, Ma L, Barron BJ, Whaley-Connell A, Sowers JR. Enhanced endothelium epithelial sodium channel signaling prompts left ventricular diastolic dysfunction in obese female mice // *Metabolism*. 2018;78:69–79. Doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.008.
52. Abbas M, Jesel L, Auger C, Amoura L, Messas N, Manin G, Rumig C, Leon-Gonzalez AJ, Ribeiro TP, Silva GC, AbouMerhi R, Hamade E, Hecker M, Georg Y, Chakfe N, Ohlmann P, Schini-Kerth VB, Toti F, Morel O. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity: Role of the Ang II/AT1 Receptor/NADPH Oxidase-Mediated Activation of MAPKs and PI3-Kinase Pathways // *Circulation*. 2017;135(3):280–296. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017513.
53. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl 1):S4–S9. Doi: 10.1093/gerona/glu057.
54. Rodriguez JE, Naigeon M, Goldschmidt V, Roulleaux Dugage M, Seknazi L, Danlos FX, Champiat S, Marabelle A, Michot JM, Massard C, Besse B, Ferrara R, Chaput N, Baldini C. Immunosenescence, inflammation, and cancer immunotherapy efficacy // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22(9):915–926. Doi: 10.1080/14737140.2022.2098718.
55. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression // *Annu Rev Pathol*. 2010;5:99–118. Doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.

56. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? // Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(2):19–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
57. Khan SY, Awad EM, Oszwald A, Mayr M, Yin X, Waltenberger B, Stuppner H, Lipovac M, Uhrin P, Breuss JM. Premature senescence of endothelial cells upon chronic exposure to TNF α can be prevented by N-acetyl cysteine and plumericin // *Sci Rep*. 2017;7:39501. Doi: 10.1038/srep39501.
58. Gu Y, Vorburger R, Scarneas N, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Brickman AM. Circulating inflammatory biomarkers in relation to brain structural measurements in a non-demented elderly population // *Brain Behav Immun*. 2017;65:150–160. Doi: 10.1016/j.bbi.2017.04.022.
59. Graves SI, Baker DJ. Implicating endothelial cell senescence to dysfunction in the ageing and diseased brain // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(2):102–110. Doi: 10.1111/bcpt.13403.
60. Villacorta L, Chang L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;21(2):137–147. Doi: 10.1515/hmbci-2014-0048.
61. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome // *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):208–220. Doi: 10.1159/000355405.
62. Canepa M, Viazzi F, Strait JB, Ameri P, Pontremoli R, Brunelli C, Studenski S, Ferrucci L, Lakatta EG, AlGhatrif M. Longitudinal Association Between Serum Uric Acid and Arterial Stiffness: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Hypertension*. 2017;69(2):228–235. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08114.
63. Aroor AR, Jia G, Habibi J, Sun Z, Ramirez-Perez FI, Brady B, Chen D, Martinez-Lemus LA, Manrique C, Nistala R, Whaley-Connell AT, Demarco VG, Meininger GA, Sowers JR. Uric acid promotes vascular stiffness, maladaptive inflammatory responses and proteinuria in western diet fed mice // *Metabolism*. 2017;74:32–40. Doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.006.
64. Shosha E, Xu Z, Narayanan SP, Lemtalsi T, Fouda AY, Rojas M, Xing J, Fulton D, Caldwell RW, Caldwell RB. Mechanisms of Diabetes-Induced Endothelial Cell Senescence: Role of Arginase 1 // *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1215. Doi: 10.3390/ijms19041215.
65. Wang G, Han B, Zhang R, Liu Q, Wang X, Huang X, Liu D, Qiao W, Yang M, Luo X, Hou J, Yu B. C1q/TNF-Related Protein 9 Attenuates Atherosclerosis by Inhibiting Hyperglycemia-Induced Endothelial Cell Senescence Through the AMPK α /KLF4 Signaling Pathway // *Front Pharmacol*. 2021;12:758792. Doi: 10.3389/fphar.2021.758792.
66. Kim MY, Kang ES, Ham SA, Hwang JS, Yoo TS, Lee H, Paek KS, Park C, Lee HT, Kim JH, Han CW, Seo HG. The PPAR δ -mediated inhibition of angiotensin II-induced premature senescence in human endothelial cells is SIRT1-dependent // *Biochem Pharmacol*. 2012;84(12):1627–1634. Doi: 10.1016/j.bcp.2012.09.008.
67. de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Basso N, Stella I, Inserra F, Ferder L, Fraga CG. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats // *FASEB J*. 2003;17(9):1096–1098. Doi: 10.1096/fj.02-0063fj.
68. Basso N, Paglia N, Stella I, de Cavanagh EM, Ferder L, del Rosario Lores Arnaiz M, Inserra F. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging // *Regul Pept*. 2005;128(3):247–252. Doi: 10.1016/j.regpep.2004.12.027.
69. Kusche-Vihrog K, Jeggle P, Oberleithner H. The role of ENaC in vascular endothelium // *Pflugers Arch*. 2014;466(5):851–859. Doi: 10.1007/s00424-013-1356-3.
70. Rossman MJ, Kaplon RE, Hill SD, McNamara MN, Santos-Parker JR, Pierce GL, Seals DR, Donato AJ. Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(5):H890–H895. Doi: 10.1152/ajpheart.00416.2017.
71. Okuda K, Khan MY, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, Aviv A. Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationships with age and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2000;152(2):391–398. Doi: 10.1016/S0021-9150(99)00482-7.
72. Martinez-Zamudio RI, Robinson L, Roux PF, Bischoff O. SnapShot: Cellular Senescence Pathways // *Cell*. 2017;170(4):816–816.e1. Doi: 10.1016/j.cell.2017.07.049.
73. Bhayadia R, Schmidt BM, Melk A, Hömme M. Senescence-Induced Oxidative Stress Causes Endothelial Dysfunction // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):161–169. Doi: 10.1093/gerona/glv008.
74. Holdt LM, Sass K, Gäbel G, Bergert H, Thiery J, Teupser D. Expression of Chr9p21 genes CDKN2B (p15(INK4b)), CDKN2A (p16(INK4a), p14(ARF)) and MTAP in human atherosclerotic plaque // *Atherosclerosis*. 2011;214(2):264–270. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.029.
75. Morgan RG, Ives SJ, Lesniewski LA, Cawthon RM, Andbacka RH, Noyes RD, Richardson RS, Donato AJ. Age-related telomere uncapping is associated with cellular senescence and inflammation independent of telomere shortening in human arteries // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(2):H251–H258. Doi: 10.1152/ajpheart.00197.2013.
76. Sung JY, Lee KY, Kim JR, Choi HC. Interaction between mTOR pathway inhibition and autophagy induction attenuates adriamycin-induced vascular smooth muscle cell senescence through decreased expressions of p53/p21/p16 // *Exp Gerontol*. 2018;109:51–58. Doi: 10.1016/j.exger.2017.08.001.
77. Yue Z, Rong J, Ping W, Bing Y, Xin Y, Feng LD, Yaping W. Gene expression of the p16(INK4a)-Rb and p19(Arf)-p53-p21(Cip/Waf1) signaling pathways in the regulation of hematopoietic stem cell aging by ginsenoside Rg1 // *Genet Mol Res*. 2014;13(4):10086–10096. Doi: 10.4238/2014.
78. Beekman M, Blanché H, Perola M, Hervonen A, Bezrukov V, Sikora E, Flachsbarth F, Christiansen L, De Craen AJ, Kirkwood TB, Rea IM, Poulain M, Robine JM, Valensin S, Stazi MA, Passarino G, Deiana L, Gonos ES, Paternoster L, Sørensen TI, Tan Q, Helmer Q, van den Akker EB, Deelen J, Martella F, Cordell HJ, Ayers KL, Vaupel JW, Törnwall O, Johnson TE, Schreiber S, Lathrop M, Skytthe A, Westendorp RG, Christensen K, Gampe J, Nebel A, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Franceschi C; GEHA consortium. Genome-wide linkage analysis for human longevity: Genetics of Healthy Aging Study // *Aging Cell*. 2013;12(2):184–193. Doi: 10.1111/acer.12039.
79. Mun GI, Lee SJ, An SM, Kim IK, Boo YC. Differential gene expression in young and senescent endothelial cells under static and laminar shear stress conditions // *Free Radic Biol Med*. 2009;47(3):291–299. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.032.
80. Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, Sakamoto K, Yamamoto M, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Kobayashi K, Yokote K. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging // *Aging (Albany NY)*. 2017;9(7):1738–1744. Doi: 10.18632/aging.101265.
81. Martinet W, Knaapen MW, De Meyer GR, Herman AG, Kockx MM. Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA

- repair enzymes in human atherosclerotic plaques // *Circulation*. 2002;106(8):927–932. Doi: 10.1161/01.cir.0000026393.47805.21.
82. Okuda K, Khan MY, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, Aviv A. Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationships with age and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2000;152(2):391–398. Doi: 10.1016/s0021-9150(99)00482-7.
83. Carracedo J, Merino A, Briceno C, Soriano S, Buendia P, Calleros L, Rodriguez M, Martin-Malo A, Aljama P & Ramirez R (2011). Carbamylated low-density lipoprotein induces oxidative stress and accelerated senescence in human endothelial progenitor cells // *FASEB J*. 2011;25(4):1314–1322. Doi: 10.1096/fj.10-173377.
84. Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, Yoshida H, Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction // *Circulation*. 2002;105(13):1541–1544. Doi: 10.1161/01.cir.0000013836.85741.17.
85. Matrone G, Thandavarayan RA, Walther BK, Meng S, Mojiri A, Cooke JP. Dysfunction of iPSC-derived endothelial cells in human Hutchinson-Gilford progeria syndrome // *Cell Cycle*. 2019;18(19):2495–2508. Doi: 10.1080/15384101.2019.1651587.
86. Eitan E, Tichon A, Gazit A, Gitler D, Slavin S, Priel E. Novel telomerase-increasing compound in mouse brain delays the onset of amyotrophic lateral sclerosis // *EMBO Mol Med*. 2012;4(4):313–329. Doi: 10.1002/emmm.201200212.
87. Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, Giri S, Freier SM, Wu X, Zhang Y, Gorospe M, Prasanth SG, Lal A, Prasanth KV. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB // *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003368. Doi: 10.1371/journal.pgen.1003368.
88. Bianchessi V, Badi I, Bertolotti M, Nigro P, D'Alessandra Y, Capogrossi MC, Zanobini M, Pompilio G, Raucic A, Lauri A. The mitochondrial lncRNA ASncmtRNA-2 is induced in aging and replicative senescence in Endothelial Cells // *J Mol Cell Cardiol*. 2015;81:62–70. Doi: 10.1016/j.jmcc.2015.01.012.
89. Ghebre YT, Yakubov E, Wong WT, Krishnamurthy P, Sayed N, Sikora AG, Bonnen MD. Vascular Aging: Implications for Cardiovascular Disease and Therapy // *Transl Med (Sunnyvale)*. 2016;6(4):183. Doi: 10.4172/2161-1025.1000183.
90. Boon RA, Seeger T, Heydt S, Fischer A, Hergenreider E, Horrevoets AJ, Vinciguerra M, Rosenthal N, Sciacca S, Pilato M, van Heijningen P, Essers J, Brandes RP, Zeiher AM, Dimmeler S. MicroRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation // *Circ Res*. 2011;109(10):1115–1119. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.255737.
91. Fraigneau S, Palii CG, Allan DS, Brand M. Epigenetic regulation of endothelial-cell-mediated vascular repair // *FEBS J*. 2015;282(9):1605–1629. Doi: 10.1111/febs.13183.
92. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development // *Cell*. 1999;99(3):247–257. Doi: 10.1016/s0092-8674(00)81656-6.
93. Cencioni C, Spallotta F, Martelli F, Valente S, Mai A, Zeiher AM, Gaetano C. Oxidative stress and epigenetic regulation in ageing and age-related diseases // *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):17643–17663. Doi: 10.3390/ijms140917643.
94. Lagarkova MA, Volchkov PY, Philonenko ES, Kiselev SL. Efficient differentiation of hESCs into endothelial cells in vitro is secured by epigenetic changes // *Cell Cycle*. 2008;7(18):2929–2935. Doi: 10.4161/cc.7.18.6700.
95. Zeng L, Xiao Q, Margariti A, Zhang Z, Zampetaki A, Patel S, Capogrossi MC, Hu Y, Xu Q. HDAC3 is crucial in shear- and VEGF-induced stem cell differentiation toward endothelial cells // *J Cell Biol*. 2006;174(7):1059–1069. Doi: 10.1083/jcb.200605113.
96. Illi B, Scopece A, Nanni S, Farsetti A, Morgante L, Biglioli P, Capogrossi MC, Gaetano C. Epigenetic histone modification and cardiovascular lineage programming in mouse embryonic stem cells exposed to laminar shear stress // *Circ Res*. 2005;96(5):501–508. Doi: 10.1161/01.RES.0000159181.06379.63.
97. Ungvari Z, Labinskyy N, Gupte S, Chander PN, Edwards JG, Csiszar A. Dysregulation of mitochondrial biogenesis in vascular endothelial and smooth muscle cells of aged rats // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(5):H2121–H2128. Doi: 10.1152/ajpheart.00012.2008.
98. Scull CM, Tabas I. Mechanisms of ER stress-induced apoptosis in atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(12):2792–2797. Doi: 10.1161/ATVBAHA.111.224881.
99. Laurindo FR, Araujo TL, Abrahão TB. Nox NADPH oxidases and the endoplasmic reticulum // *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(17):2755–2775. Doi: 10.1089/ars.2013.5605.
100. Wan YZ, Gao P, Zhou S, Zhang ZQ, Hao DL, Lian LS, Li YJ, Chen HZ, Liu DP. SIRT1-mediated epigenetic down-regulation of plasminogen activator inhibitor-1 prevents vascular endothelial replicative senescence // *Aging Cell*. 2014;13(5):890–899. Doi: 10.1111/acer.12247.
101. Navarro-González JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Pérez-Hernández H, Martínez-Sanz R, Mora-Fernández C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease // *Heart*. 2014;100(1):34–40. Doi: 10.1136/heartjnl-2013-304746.
102. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, McGuinness OP, Chikuda H, Yamaguchi M, Kawaguchi H, Shimomura I, Takayama Y, Herz J, Kahn CR, Rosenblatt KP, Kuro-o M. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho // *Science*. 2005;309(5742):1829–1833. Doi: 10.1126/science.1112766.
103. Wang XM, Xiao H, Liu LL, Cheng D, Li XJ, Si LY. FGF21 represses cerebrovascular aging via improving mitochondrial biogenesis and inhibiting p53 signaling pathway in an AMPK-dependent manner // *Exp Cell Res*. 2016;346(2):147–156. Doi: 10.1016/j.yexcr.2016.06.020.
104. Савицкий Д.В., Линькова Н.С., Кветной И.М. и др. Секреторный фенотип эндотелиоцитов человека, ассоциированный с репликативным и индуцированным старением // *Успехи геронтол.* – 2022. – Т. 35, № 4. – С. 478–484. [Savitskiy DV, Linkova NS, Kvetnoy IM, Diatlova AS, Sarayev GB, Kozlov KL, Paltseva EM. Secretory phenotype of the human endothelial cells associated with replicative and induced aging // *Adv Gerontol*. 2022;35(4):478–484. (In Russ.)].
105. Jerafi-Vider A, Bassi I, Moshe N, Tevet Y, Hen G, Splittstoesser D, Shin M, Lawson ND, Yaniv K. VEGFC/FLT4-induced cell-cycle arrest mediates sprouting and differentiation of venous and lymphatic endothelial cells // *Cell Rep*. 2021;35(11):109255. Doi: 10.1016/j.celrep.2021.109255.
106. Chan GH, Chan E, Kwok CT, Leung GP, Lee SM, Seto SW. The role of p53 in the alternation of vascular functions // *Front Pharmacol*. 2022;13:981152. Doi: 10.3389/fphar.2022.981152.
107. Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, Klein JDD, Derks KWJ, Bourgeois BRM, Stryeck S, Rijksen Y, van Willigenburg H, Feijtel DA, van der Pluijm I, Essers J, van Cappellen WA, van IJcken WF, Houtsmuller AB, Pothof J, de Bruin RWF, Madl T, Hoeijmakers JHJ, Campisi J, de Keizer PLJ. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging // *Cell*. 2017;169(1):132–147.e16. Doi: 10.1016/j.cell.2017.02.031.

108. Lin JR, Shen WL, Yan C, Gao PJ. Downregulation of dynamin-related protein 1 contributes to impaired autophagic flux and angiogenic function in senescent endothelial cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(6):1413–1422. Doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305706.
109. Tai H, Wang Z, Gong H, Han X, Zhou J, Wang X, Wei X, Ding Y, Huang N, Qin J, Zhang J, Wang S, Gao F, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Xiang R, Xiao H. Autophagy impairment with lysosomal and mitochondrial dysfunction is an important characteristic of oxidative stress-induced senescence // *Autophagy.* 2017;13(1):99–113. Doi: 10.1080/15548627.2016.1247143.
110. Heiss C, Keymel S, Niesler U, Ziemann J, Kelm M, Kalka C. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction // *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1441–1448. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.074.
111. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, Nelson PS, Desprez PY, Campisi J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor // *PLoS Biol.* 2008;6(12):2853–2868. Doi: 10.1371/journal.pbio.0060301.
112. González-Gualda E, Baker AG, Fruk L, Muñoz-Espín D. A guide to assessing cellular senescence in vitro and in vivo // *FEBS J.* 2021;288(1):56–80. Doi: 10.1111/febs.15570.
113. Yamazaki Y, Baker DJ, Tachibana M, Liu CC, van Deursen JM, Brott TG, Bu G, Kanekiyo T. Vascular Cell Senescence Contributes to Blood-Brain Barrier Breakdown // *Stroke.* 2016;47(4):1068–1077. Doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.010835.
114. Elahy M, Jackaman C, Mamo JC, Lam V, Dhaliwal SS, Giles C, Nelson D, Takechi R. Blood-brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment // *Immun Ageing.* 2015;12:2. Doi: 10.1186/s12979-015-0029-9.
115. Parikh SM. The Angiopoietin-Tie2 Signaling Axis in Systemic Inflammation // *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):1973–1982. Doi: 10.1681/ASN.2017010069.
116. Wagatsuma A. Effect of aging on expression of angiogenesis-related factors in mouse skeletal muscle // *Exp Gerontol.* 2006;41(1):49–54. Doi: 10.1016/j.exger.2005.10.003.
117. Zhao L, Chen R, Qiu J, Huang Y, Lian C, Zhu X, Cui J, Wang S, Wang S, Hu Z, Wang J. CircCRIM1 Ameliorates Endothelial Cell Angiogenesis in Aging through the miR-455-3p/Twist1/VEGFR2 Signaling Axis // *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:2062885. Doi: 10.1155/2022/2062885.
118. Zhang M, Jiang L. Oxidized low-density lipoprotein decreases VEGFR2 expression in HUVECs and impairs angiogenesis // *Exp Ther Med.* 2016;12(6):3742–3748. Doi: 10.3892/etm.2016.3823.
119. Li Y, Kračun D, Dustin CM, El Massry M, Yuan S, Goossen CJ, DeVallance ER, Sahoo S, St Hilaire C, Gurkar AU, Finkel T, Straub AC, Cifuentes-Pagano E, Pagano PJ. Forestalling age-impaired angiogenesis and blood flow by targeting NOX: Interplay of NOX1, IL-6, and SASP in propagating cell senescence // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(42):e2015666118. Doi: 10.1073/pnas.2015666118.
120. Piper B, Bogamuwa S, Hossain T, Farkas D, Rosas L, Green A, Newcomb G, Sun N, Horowitz JC, Bhagwani AR, Yang H, Kudryashova TV, Rojas M, Mora AL, Yan P, Mallampalli RK, Goncharova EA, Eckmann DM, Farkas L. RAB7 deficiency impairs pulmonary artery endothelial function and promotes pulmonary hypertension // *bioRxiv [Preprint].* 2023;2023.02.03.526842. Doi: 10.1101/2023.02.03.526842.
121. Arrigoni C, Ostano P, Bersini S, Crippa M, Colombo MV, Ghilardi M, Zagra L, Mello-Grand M, Gregnanin I, Ghilardi C, Bani MR, Candrian C, Chiorino G, Moretti M. Differential angiogenesis of bone and muscle endothelium in aging and inflammatory processes // *Commun Biol.* 2023;6(1):126. Doi: 10.1038/s42003-023-04515-9.
122. Alavi P, Rathod AM, Jahroudi N. Age-Associated Increase in Thrombogenicity and Its Correlation with von Willebrand Factor // *J Clin Med.* 2021;10(18):4190. Doi: 10.3390/jcm10184190.
123. Sepúlveda C, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis // *Mech Ageing Dev.* 2017;164:91–99. Doi: 10.1016/j.mad.2017.04.011.
124. Akrivou D, Perlepe G, Kirgou P, Gourgoulisanis KI, Malli F. Pathophysiological Aspects of Aging in Venous Thromboembolism: An Update // *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1078. Doi: 10.3390/medicina58081078.
125. Gleeup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology.* 1995;46(8):715–718. Doi: 10.1177/000331979504600810.
126. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells // *J Mol Cell Cardiol.* 2015;89(Pt B):122–135. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.
127. Schlaudecker J, Becker R. Inflammatory response and thrombosis in older individuals // *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(6):669–674. Doi: 10.1055/s-0034-1387882.
128. McCafferty C, Busuttill-Crellin X, Cai T, Monagle P, Goldenberg NA, Ignjatovic V. Plasma Proteomic Analysis Reveals Age-Specific Changes in Platelet- and Endothelial Cell-Derived Proteins and Regulators of Plasma Coagulation and Fibrinolysis // *J Pediatr.* 2020;221S:S29–S36. Doi: 10.1016/j.jpeds.2020.01.051.
129. Bochenek ML, Schütz E, Schäfer K. Endothelial cell senescence and thrombosis: Ageing clots // *Thromb Res.* 2016;147:36–45. Doi: 10.1016/j.thromres.2016.09.019.
130. Somanath PR, Podrez EA, Chen J, Ma Y, Marchant K, Antoch M, Byzova TV. Deficiency in core circadian protein Bmal1 is associated with a prothrombotic and vascular phenotype // *J. Cell Physiol.* 2011;226:132–140. Doi: 10.1002/jcp.22314.
131. Dmitrieva NI, Burg MB. Secretion of von Willebrand factor by endothelial cells links sodium to hypercoagulability and thrombosis // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(17):6485–6490. Doi: 10.1073/pnas.1404809111.
132. Pal PB, Sonowal H, Shukla K, Srivastava SK, Ramana KV. Aldose Reductase Mediates NLRP3 Inflammasome-Initiated Innate Immune Response in Hyperglycemia-Induced Thp1 Monocytes and Male Mice. *Endocrinology.* 2017;158(10):3661–3675. Doi: 10.1210/en.2017-00294.
133. Barcena ML, Aslam M, Pozdniakova S, Norman K, Ladilov Y. Cardiovascular Inflammaging: Mechanisms and Translational Aspects // *Cells.* 2022;11(6):1010. Doi: 10.3390/cells11061010.
134. Duong L, Radley-Crabb HG, Gardner JK, Tomay F, Dye DE, Grounds MD, Pixley FJ, Nelson DJ, Jackaman C. Macrophage depletion in elderly mice improves response to tumor immunotherapy, increases anti-tumor T cell activity and reduces treatment-induced cachexia // *Front Genet.* 2018;9:526. Doi: 10.3389/fgene.2018.00526.
135. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, Inman CL, Ogrodnik MB, Hachfeld CM, Fraser DG, Onken JL, Johnson KO, Verzosa GC, Langhi LGP, Weigl M, Giorgadze N, LeBrasseur NK, Miller JD, Jurk D, Singh RJ, Allison DB, Ejima K, Hubbard GB, Ikeno Y, Cubro H, Garovic VD, Hou X, Weroha SJ, Robbins PD, Niedernhofer LJ, Khosla S, Tchkonian T, Kirkland JL. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age // *Nat Med.* 2018;24(8):1246–1256. Doi: 10.1038/s41591-018-0092-9.

136. Grosse L, Wagner N, Emelyanov A, Molina C, Lacas-Gervais S, Wagner KD, Bulavin DV. Defined p16^{High} Senescent Cell Types Are Indispensable for Mouse Healthspan // *Cell Metab*. 2020;32(1):87–99.e6. Doi: 10.1016/j.cmet.2020.05.002.

137. Yegorov YE, Poznyak AV, Nikiforov NG, Starodubova AV, Orekhov AN. Role of Telomeres Shortening in Atherogenesis: An Overview // *Cells*. 2021;10(2):395. Doi: 10.3390/cells10020395.

138. Mojiri A, Walther BK, Jiang C, Matrone G, Holgate R, Xu Q, Morales E, Wang G, Gu J, Wang R, Cooke JP. Telomerase therapy reverses vascular senescence and extends lifespan in progeria mice // *Eur Heart J*. 2021;42(42):4352–4369. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab547.

139. Vinci MC, Carulli E, Rurali E, Rinaldi R, Damiano G, Raucci A, Pompilio G, Genovese S. The Long Telling Story of “Endothelial Progenitor Cells”: Where Are We at Now? // *Cells*. 2022;12(1):112. Doi: 10.3390/cells12010112.

140. Li S, Sun J, Yang J, Yang Y, Ding H, Yu B, Ma K, Chen M. Gelatin methacryloyl (GelMA) loaded with concentrated hypoxic pretreated adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) conditioned medium promotes wound healing and vascular regeneration in aged skin // *Biomater Res*. 2023;27(1):11. Doi: 10.1186/s40824-023-00352-3.

141. Zhou H, Yang D, Cheng HS, McCoy MG, Pérez-Cremades D, Haemmig S, Wong D, Chen L, Feinberg MW. miR-181b regulates vascular endothelial aging by modulating an MAP3K3 signaling pathway // *FASEB J*. 2022;36(6):e22353. Doi: 10.1096/fj.202200046R.

142. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells // *J Mol Cell Cardiol*. 2015;89(Pt B):122–135. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.

Информация об авторах

Власова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Петришев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lazmed@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4760-2394.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Authors information

Vlasova Tatyana I. – MD, Associate Professor; Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Ogaryov National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Petrishchev Nikolay N. – MD, Honored Scientist of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.); Professor, Department of Pathophysiology; Head, Center for Laser Medicine, Pavlov University; Head, Russian Association for Regional Hemodynamics and Microcirculation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lazmed@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4760-2394.

Vlasov Timur D. – MD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.