



УДК 616.13.002.2-004.6:576.3.57.015.3:575.224.2:616.155

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3-105-110

РОЛЬ КЛЕТОЧНОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ КЛЕТОК СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

А.А. Слепцов

Научно-исследовательский институт медицинской генетики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Набережная реки Ушайки, 10, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

- Атеросклеротический процесс обусловлен фенотипической гетерогенностью и пластичностью клеток иммунной системы и сосудистой стенки.
- Соматические мутации и клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом демонстрируют тесную связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и острыми сосудистыми событиями.

Резюме

Прогресс, достигнутый за последнее десятилетие в области кардиогенетики, ознаменован главным образом работами, основанными на оценке наследуемых герминативных мутаций. Новые направления продемонстрировали значительную роль клеточной пластичности, соматического мозаицизма и клонального гемопоэза в структуре риска развития ишемической болезни сердца, а также острых сосудистых нарушений атерогенного происхождения. Секвенирование единичных клеток и масс-цитометрия позволили раскрыть принципиально новые механизмы развития атеросклероза. В обзоре освещены современные данные в области изучения атеросклероза и сосудистых нарушений с фокусом на клеточную пластичность, соматический мозаицизм и клональный гемопоэз.

Ключевые слова

Атеросклероз • Клеточная пластичность • Соматическая мутация • Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом

Поступила в редакцию: 14.04.2024; поступила после доработки: 09.05.2024; принята к печати: 12.06.2024

THE ROLE OF CELLULAR PLASTICITY OF VASCULAR WALL CELLS AND HEMATOPOIETIC SYSTEM IN ATHEROGENESIS

A.A. Sleptsov

Research Institute of Medical Genetics, Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 10, Embankment of the Ushayki River St., Tomsk, Russian Federation, 634050

Highlights

- The atherosclerotic process is caused by phenotypic heterogeneity and cellular plasticity of the immune system and vascular wall.
- Somatic mutations and clonal hematopoiesis with uncertain potential demonstrate a close association with cardiovascular diseases and acute vascular events.

Abstract

The last decade of cardiogenetic studies focused on inherited germline mutations. Recently researchers demonstrated a significant role of cellular heterogeneity, somatic mosaicism, and clonal hematopoiesis in the risk of coronary disease and acute vascular disorders. Up-to-date technologies, such as single-cell sequencing and mass cytometry, have made it possible to reveal fundamentally new mechanisms for the development of cardiovascular diseases. This review discloses cutting-edge data on atherosclerosis and vascular disorders, focusing on cellular heterogeneity, somatic mosaicism, and clonal hematopoiesis.

Keywords

Atherosclerosis • Cellular heterogeneity • Somatic mutation • Clonal hematopoiesis with uncertain potential

Received: 14.04.2024; received in revised form: 09.05.2024; accepted: 12.06.2024

Для корреспонденции: Алексей Анатольевич Слепцов, alexei.sleptcov@medgenetics.ru; адрес: ул. Набережная реки Ушайки, 10, Томск, Российская Федерация, 634050

Corresponding author: Alexey A. Sleptsov, alexei.sleptcov@medgenetics.ru; address: 10, Embankment of the Ushayki River St., Tomsk, Russian Federation, 634050

Список сокращений

ГМК – гладкомышечные клетки	КГНП – клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки	ЛПНП – липопротеины низкой плотности

Введение

Атеросклеротическая бляшка представляет собой липидное накопление с коктейлем клеток различного происхождения в интима артерии. Терминальной стадией утолщения интимы является окклюзия сосуда, в случае же дестабилизации покрышки атеросклеротической бляшки формируется пристеночный тромб, который может стать причиной жизнеугрожающих острых сосудистых состояний, таких как инфаркт миокарда и инсульт [1]. Современные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний, которые направлены на несколько факторов риска, таких как дислипидемия или артериальная гипертензия, сталкиваются с тем, что не существует универсально эффективных подходов, поскольку атеросклероз имеет высокую клеточную гетерогенность [2].

Прежде чем перейти к обсуждению, необходимо остановиться на терминах **клеточная гетерогенность** и **пластичность**. Классическое определение типов клеток сосудов, таких как эндотелиальные, гладкомышечные клетки, макрофаги, основано на их происхождении, расположении, морфологии и фенотипе. В настоящее время определение типов клеток стало возможно и на эпигенетическом и транскрипционном уровнях, которые в свою очередь показывают молекулярно-генетические различия между клетками одного типа, т. е. их гетерогенность и пластичность. Термины взаимозаменяемы, но не синонимичны, что порой вносит путаницу. Классическим примером клеточной гетерогенности являются работы в области культивирования индуцированных стволовых клеток, в которых ранее отмечено, что определением специфического антигена стволовых клеток CD34 в популяции культивируемых клеток не ограничивается их принадлежность только к стволовым клеткам [3]. Это указывает на то, что экспрессия ряда генов, связанных со стволовыми клетками, может отличаться от клетки к клетке, создавая тем самым **клеточную гетерогенность**. Следовательно, в обзоре под клеточной гетерогенностью понимаются эпигенетические и транскрипционные изменения в популяции клеток, не корректирующие канонические маркеры клеточной идентичности, а позволяющие выделить субфенотипы (подтипы) клеток. Клеточная гетерогенность вызвана неоднородностью микроокружения и локализации клетки, то есть проявлением клеточной адаптации или фенотипической пластичности. В ином случае, когда адаптационные изменения приводят к переключению фенотипа, т. е. трансдифференцировке или реверсии фенотипа, можно говорить о **клеточной пластичности**.

Клеточная гетерогенность и пластичность может наблюдаться не только на региональном уровне, но и носить системный характер, главным образом за счет гемопоэтических стволовых клеток. В онтогенезе гемопоэтические стволовые клетки могут приобретать соматические мутации с лейкогенным потенциалом, способствующие преимущественной клеточной выживаемости и клональной экспансии. Подобный феномен клональной экспансии, не попадающий под критерии гематологических неоплазий, дисплазий или цитопений, именуется **клональным гемопоэзом с неопределенным потенциалом (КГНП)** [4].

Онтогенез человека сопровождается накоплением соматических мутаций во многих клетках. В среднем к 70 годам у человека уровень клональной экспансии в крови составляет 10% и продолжает активно расти [5]. Соматические мутации, приводящие к КГНП, как правило, наблюдаются в генах эпигенетической регуляции и репарации ДНК, например *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* [6]. Клональная экспансия в кроветворной системе значительно увеличивает риск формирования не только лейкоза, но, как оказалось, и риска атерогенных сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт и инфаркт миокарда [7].

В настоящем обзоре освещены результаты исследований в области клеточной пластичности и гетерогенности, включая клональный гемопоэз и соматические мутации, наблюдаемые при атеросклерозе, полученные в ходе применения таких передовых технологий, как секвенирование РНК единичных клеток и сортировка клеток с активированной флуоресценцией. Поиск произведен в информационно-поисковых и библиотечных базах данных PubMed Central, PubMed и Google Scholar за последние 7 лет (с 2016 г.) по ключевым словам: *atherosclerosis*, *cell plasticity*, *cell heterogeneity*, *somatic mosaicism*, *clonal hematopoiesis*, *single cell sequencing*, *fluorescence-activated cell sorting*. Критерии исключения: статьи в «хищнических» журналах, согласно списку Билла (Beall's List).

Клеточная пластичность при атеросклерозе

Атеросклеротический процесс начинается с дисфункции эндотелиальных клеток в атерогенных условиях, таких как гемодинамическое напряжение сдвига, который приводит к экстравазации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов посредством трансэндотелиального транспорта и диффузии через межклеточные соединения [8]. В областях бифуркаций и ответвлений артерий возникает турбулентный поток, сдвигающий расположение эндоте-

лиальных клеток, что тем самым увеличивает проницаемость стенки сосудов. Результатом повышенной проницаемости в области интимы является накопление липопротеинов, частично за счет взаимодействия с гликозаминогликанами интимы [9]. В результате ЛПНП и остаточные липопротеины, богатые триглицеридами, фиксируются в интимае, агрегируются и подвергаются химическим модификациям. Гипотеза о роли окисленных ЛПНП как триггерного механизма оказалась несостоятельна ввиду отсутствия влияния антиоксидантных препаратов на атерогенез, считается, что сама по себе агрегация ЛПНП выступает триггером [10]. Окисленные ЛПНП могут модулировать воспалительную реакцию: так, на модельных животных показано, что ингибирование процесса окисления ЛПНП в макрофагах цистеамином может вызывать сильный противовоспалительный эффект [11]. Активация эндотелиальных клеток в ответ на агрегацию и окисление ЛПНП, а также медиаторов воспаления сопровождается экспрессией молекул адгезии (Р-селектина, Е-селектина, *VACM1* и *ICAM1*) и хемотаксисных факторов (*CCR2*, *CCR5*) [12], в результате чего происходит трансмиграция лейкоцитов в интиму сосуда.

В ответ на эндотелиальную дисфункцию, воспалительную реакцию и агрегацию липидов происходит адаптивное утолщение интимы, которое осуществляется за счет активации гладкомышечных клеток (ГМК) с последующей секрецией матричного протеогликана, коллагеновых и эластиновых волокон. Постепенное утолщение интимы приводит к тому, что ГМК мигрируют в его толщу, где происходит фенотипическое переключение ГМК из стабильного состояния с сократительным фенотипом в пролиферативное с синтетическим (секреторным) фенотипом, то есть они подвергаются трансдифференцировке в макрофагоподобные клетки [13]. Стоит отметить, что гетерогенность и пластичность ГМК в сосудах была обнаружена еще Н. Нао и коллегами в 2003 г. [14]. Трансдифференцировка ГМК сопровождается появлением маркеров макрофагов, таких как *LGALS3* и *CD68*, и утратой маркеров ГМК, таких как альфа-актин (*ACTA2*) и миозин (*MYH11*) [15]. Кроме того, выявлено, что ГМК могут трансформироваться и в остеохондрогенные клетки, ответственные за кальцификацию атеросклеротической бляшки фосфатами кальция [16]. Макрофагоподобные ГМК, поглощая липиды, превращаются в пенистые клетки, которые подвергаются апоптозу и подавляют эффероцитоз апоптотических тел. На модельных животных показано, что до 50% пенистых клеток являются макрофагоподобными ГМК [17].

В норме лишь небольшая часть ГМК сосудов имеет маркеры стволовых клеток (*Sca-1*) [18]. На модельных животных (нокаутные мыши по гену *ApoE*^{-/-}) обнаружено, что порядка 20% ГМК в атеросклеротической бляшке несут маркер стволовых клеток *Sca-1* [19]. При атеросклерозе также выяв-

ляется субпопуляция очень пластичных ГМК, которые имеют высокую пролиферативную активность, с последующим приобретением макрофагальных маркеров, таких как *CD107b* (*MAC3*) [20].

Ранее считалось, что только ГМК производят внеклеточный матрикс. В недавних исследованиях показано, что эндотелиальные клетки и макрофаги также могут быть источником секретирующих ГМК, которые подверглись эндотелиально-мезенхимальному или макрофагально-мезенхимальному переходу соответственно [21].

Мезенхимальные стволовые клетки активно участвуют в атеросклерозе и формируют миофибробластные и гладкомышечные клеточные линии [19]. Данные клетки берут начало из адвентиции и несут маркеры стволовых клеток (*Sca-1*, *Gli-1*, *CD34*, *c-Kit*) [22–24]. Показано, что мезенхимальные стволовые клетки способны дифференцировать в ГМК при стимуляции тромбоцитарным фактором роста (*PDGF-BB*). Еще одним их источником могут служить клетки эндотелия за счет эндотелиально-мезенхимального перехода, в результате которого эндотелиальные клетки утрачивают эндотелиальные маркеры (*CD31*, *eNOS*) и приобретают мезенхимальные (*FAP*, *ACTA2*, *SNAIL*, *SNAIL2*) [25]. Как правило, подобные переходы наблюдаются при нестабильных атеросклеротических бляшках.

При атеросклерозе ранее показана поляризация макрофагов на провоспалительные M1, через липополисахариды или фактор некроза опухоли-альфа, и на противовоспалительные M2, через интерлейкин 4 или 10 [26]. Последние данные, однако, указывают на гораздо более разнообразный диапазон подтипов макрофагов при атеросклерозе [27]. Часть активированных макрофагов способствует Т-клеточной миграции [28], что само по себе порождает гетерогенность среди Т-лимфоцитов. В работе С. Cochain и соавт. (2018) при оценке клеточной гетерогенности клеток иммунной системы (*CD45*⁺) на модельном животном (мышь с нокаутом *Ldlr*^{-/-}) в норме и при атеросклерозе выявлено 13 кластеров Т-клеток с различным паттерном экспрессии, три из которых специфичны для атеросклероза [29]. Авторами найден высоко экспрессирующийся ген *TREM2* в одной субпопуляции атеросклеротических макрофагов, который участвует в метаболизме липидов, регуляции эффлюкса холестерина и ранее был ассоциирован с остеокластами и микроглией [29]. Эти результаты подтверждаются и в атеросклеротических бляшках каротидных артерий у человека, кроме того, были получены свидетельства эндотелиально-мезенхимального перехода и снижения цитотоксичности *CD4*⁺ и *CD8*⁺ Т-лимфоцитов [30]. По другим данным, напротив, наблюдалась высокая гетерогенность *CD4*⁺ Т-лимфоцитов у пациентов с симптомами сосудистых осложнений [31].

Считается, что гетерогенность Т-клеточных субпопуляций в каротидных бляшках обратно пропорцио-

нально коррелирует с сердечно-сосудистыми событиями, что указывает на возможное участие Т-клеток в стабилизации бляшек [32]. Соотношение CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов падает по сравнению с кровью, что характеризует позднюю стадию атеросклеротической бляшки [31]. Примечательно, что наличие субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов с экспрессией белков, связанной с их миграцией (Rho GTPase), активацией (PDGFR-β) и дифференцировкой (Wnt, IL-2), является предвестником цереброваскулярных событий. И, напротив, избирательное накопление субпопуляции Foxp3⁺CD4⁺ Т-регуляторных лимфоцитов, не продуцирующих нейропилин (Nrpl⁻), указывает на регрессию атеросклеротической бляшки [33].

Соматический мозаицизм и клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом как фактор риска атерогенных сердечно-сосудистых событий

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) являются источником эритроидных, лимфоидных, миелоидных и тромбоцитарных клеток. В онтогенезе ГСК приобретают соматические мутации с лейкемогенным потенциалом, что может приводить к КГНП [4]. Наиболее распространенными соматическими мутациями при КГНП являются *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* [37, 7]. Считается, что на данные гены приходится до 75% всех случаев КГНП [6]. Соматические мутации также регистрируются в гене *JAK2*, связанном с повышенной частотой тромбозов, а также в генах участников репарации ДНК (*PPM1D*, *TP53*) и факторов сплайсинга (*SRSF2* и *SF3B1*). Показано, что мутации, возникающие в *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*, ассоциированы с двукратным увеличением риска инфаркта миокарда, тогда как мутации в остальных генах – с 12-кратным увеличением риска [7]. Вместе с тем в 90% случаев КГНП пациенты несут мутацию только в одном из упомянутых генов. При этом для мутаций в гене *JAK2* характерно раннее начало КГНП, тогда как для мутаций в генах *PPM1D*, *SRSF2* и *SF3B1*, напротив, позднее начало [6]. Уровень КГНП определяется при полногеномном и экзомном секвенировании образцов ДНК, выделенных из цельной периферической крови, поэтому какие типы или подтипы мутантных иммунных клеток с клональной экспансией воздействуют на фенотип в большей степени, еще предстоит исследовать [6].

Мутации в гене ДНК метилтрансферазы *DNMT3A* в структуре распространенности КГНП занимают 50% всех случаев [6]. Данный фермент является эпигенетическим регулятором экспрессии генов, и нарушение его функции приводит к пролиферации ГСК с активными генами мультипотентности и инактивированными факторами дифференцировки. Кроме того, мутации в гене *DNMT3A* индуцируют провоспалительную поляризацию Т-лимфоцитов и активируют их воспалительный комплекс. Результаты исследований на модельных животных показывают,

что *DNMT3A* может инактивироваться не только при соматических мутациях, но и при воспалении [35]. Обнаружено, что достаточно интерферона гамма (IFNγ), чтобы вызвать клональную экспансию мутантных по *DNMT3A* ГСК, которые благодаря повышенной устойчивости к стресс-индуцированному апоптозу и дифференцировке превосходят клеточные линии с диким типом *DNMT3A*.

Ген *TET2* является вторым геном, в котором встречаются соматические мутации в структуре КГНП (20% случаев). В отличие от *DNMT3A* ген *TET2* участвует в деметилировании ДНК и рекрутинге модификаторов гистонов. Но, как и в случае с *DNMT3A*, мутации гена *TET2* вызывают эпигенетическую дисрегуляцию, сопровождающуюся пролиферацией ГСК и клональной экспансией в сторону миелопоэза [36]. Авторы на мышинной модели показали, что даже пересадка костного мозга, содержащего всего 10% клонов с дефектом *TET2*, в значительной степени увеличивает клональную экспансию и развитие атеросклеротических бляшек по сравнению с пересадкой, содержащей только дикий тип. Также носители дефектного *TET2* имеют высокий уровень IL-1β в макрофагах вследствие индукции NLRP3-инфламмосомы и ускоренный фиброз миокарда. Другими исследователями выявлено, что ингибиторы NLRP3 обладают атеропротективным действием и защищают от развития сердечной недостаточности у *TET2*-нокаутных мышей [37, 38].

Соматические мутации в гене *ASXL1* в структуре распространенности КГНП занимают третье место (5–10%) [6]. Белковый продукт данного гена участвует в модификации гистонов. Нокаут по гену *ASXL1* приводит к миелоидной трансформации, однако механизмы усиления воспаления при этом не ясны [39]. Примечательным фактом является ассоциация курения с частыми соматическими мутациями в гене *ASXL1*. Так, в структуре распространенности КГНП большинство курильщиков (включая бросивших) имели соматические мутации преимущественно в гене *ASXL1* (69%) [40].

Отдельно хотелось бы остановиться на тирозинкиназе *JAK2*, которая фосфорилирует и активирует *TET2* в ответ на цитокины, тем самым являясь «мостом» между внеклеточными сигналами и эпигенетическими изменениями в гемопоэзе. Соматические мутации, возникающие в *JAK2*, приводят к ранней манифестации КГНП и сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. Наличие дефектного *JAK2* связано с высокими уровнями интерлейкинов 18 и 6. Примечательно, что КГНП с *JAK2* мутацией всегда приводит к атеросклерозу, включая случаи с низким уровнем ЛПНП [34]. Ранняя манифестация сердечно-сосудистых заболеваний связана с тем, что соматические мутации в гене *JAK2*, к примеру p.V617F, могут вызывать миелопролиферативные неоплазии, сопровождающиеся повышением вязкости крови, адгезией тромбоцитов и тромбоэмболическими осложнениями [41]. На мышинных моделях показано, что при мутации p.V617F в гене

JAK2 наблюдаются усиленная инфильтрация нейтрофилов и раннее формирование атеросклеротической бляшки и их дестабилизация [42]. В целом показано, что КГНП, вызванный соматическими мутациями в гене *JAK2*, ассоциирован с ранним проявлением сердечно-сосудистых заболеваний [43].

Формирование КГНП, как правило, сопровождается мутациями в драйверных генах и устанавливается при частоте мутантного аллеля свыше 2% в клетках крови пациентов, не имеющих при этом признаков гематологических нарушений [44]. Ряд исследователей считают, что идентификация новых мутаций в генах, ранее не ассоциированных с КГНП, не является основанием для установления КГНП [45]. Тем не менее любая мутантная клональная экспансия сопряжена с риском развития как онкологических заболеваний крови, так и сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на то, что данные моменты изучены недостаточно [46].

Соматический мозаицизм может сопровождаться и такими структурными вариациями, как делеции, дубликации и копий-нейтральные потери гетерозиготности [47]. Однако существует ряд наблюдений, при которых структурные вариации, включая охватывающие гены *DNMT3A* или *TET2*, не влияли на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [34, 46]. Соматический мозаицизм с крупными перестройками ДНК в клетках крови также определяется и при сахарном диабете. Показано, что такие мутации чаще выявляются вместе с симптомами микро- и макрососудистых нарушений, хотя и не ясно, являются ли мутации следствием сахарного диабета

или происходят независимо от него [48]. Несмотря на это, роль крупных соматических мутаций относительно КГНП не до конца ясна.

Заключение

Новые данные подчеркивают комплексность атеросклеротического процесса и всех вовлеченных типов клеток, в том числе тесную связь соматических мутаций и клонального гемопоэза с возраст-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несомненно, клеточная пластичность и гетерогенность затрудняет изучение атеросклероза в контексте определения нормы и патологии, тем не менее современные технологии, такие как секвенирование единичных клеток и флуоресцентный сортинг клеток, дают значительно больше информации, чем раньше. Результаты подобных технологий позволяют раскрыть ряд важных биологических процессов, происходящих в тканях, а также выявить новые субпопуляции клеток. Дальнейшее изучение клеточной и функциональной пластичности и гетерогенности, а также межклеточных взаимодействий прольет свет на процессы, происходящие при атеросклерозе.

Конфликт интересов

А.А. Слепцов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-25-00745.

Информация об авторах

Слепцов Алексей Анатольевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории популяционной генетики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томск, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-3226-1750

Author Information Form

Sleptsov Alexey A., PhD, Researcher at the Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0003-3226-1750

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Herrington W., Lacey B., Sherliker P., Armitage J., Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118:535–546. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
- Ridker P.M., MacFadyen J.G., Everett B.M., Libby P., Thuren T., Glynn R.J. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:319–328. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
- Tang D.G. Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. *Cell Res.* 2012;22:457–472. doi: 10.1038/cr.2012.13.
- Jaiswal S., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science.* 2019;366(6465). doi:10.1126/science.aan4673
- Laurie C.C., Laurie C.A., Rice K., et al. Detectable clonal mosaicism from birth to old age and its relationship to cancer. *Nat Genet.* 2012;44:642–650. doi: 10.1038/ng.2271.
- Bick A.G., Weinstock J.S., Nandakumar S.K., et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature.* 2020;586:763–768. doi: 10.1038/s41586-020-2819-2.
- Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:111–121. doi: 10.1056/NEJMoal701719.
- Zhang X., Sessa W.C., Fernández-Hernando C. Endothelial Transcytosis of Lipoproteins in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:130. doi: 10.3389/fcvm.2018.00130.
- Borén J., Williams K.J. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27:473–483. doi: 10.1097/MOL.0000000000000330.
- Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592:524–533. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8.
- Ahmad F., Mitchell R.D., Houben T., et al. Cysteamine Decreases Low-Density Lipoprotein Oxidation, Causes Regression of Atherosclerosis, and Improves Liver and Muscle Function in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e017524. doi: 10.1161/JAHA.120.017524.
- Gimbrone M.A.J., García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118:620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- Doran A.C., Meller N., McNamara C.A. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:812–819. doi: 10.1161/

ATVB. 2010;110:1593-27.

14. Hao H., Gabbiani G., Bochaton-Piallat M.L. Arterial smooth muscle cell heterogeneity: implications for atherosclerosis and restenosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1510–1520. doi: 10.1161/01.ATV.0000090130.85752.ED.

15. Allahverdian S., Chaabane C., Boukais K., Francis G.A., Bochaton-Piallat M.L. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2018;114:540–550. doi: 10.1093/cvr/cvy022.

16. Aherrahrou R., Guo L., Nagraj V.P., et al. Genetic Regulation of Atherosclerosis-Relevant Phenotypes in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Circ Res.* 2020;127:1552–1565. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317415.

17. Basatemur G.L., Jørgensen H.F., Clarke M.C.H., Bennett M.R., Mallat Z. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16:727–744. doi: 10.1038/s41569-019-0227-9.

18. Dobnikar L., Taylor A.L., Chappell J., et al. Disease-relevant transcriptional signatures identified in individual smooth muscle cells from healthy mouse vessels. *Nat Commun.* 2018;9:4567. doi: 10.1038/s41467-018-06891-x.

19. El A.E., Kramann R., Schneider R.K., et al. Mesenchymal Stem Cells in Fibrotic Disease. *Cell Stem Cell.* 2017;21:166–177. doi: 10.1016/j.stem.2017.07.011.

20. Chappell J., Harman J.L., Narasimhan V.M., et al. Extensive Proliferation of a Subset of Differentiated, yet Plastic, Medial Vascular Smooth Muscle Cells Contributes to Neointimal Formation in Mouse Injury and Atherosclerosis Models. *Circ Res.* 2016;119:1313–1323. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309799.

21. Newman A.A.C., Serbulea V., Baylis R.A., et al. Multiple cell types contribute to the atherosclerotic lesion fibrous cap by PDGFR β and bioenergetic mechanisms. *Nat Metab.* 2021;3:166–181. doi: 10.1038/s42255-020-00338-8.

22. Majesky M.W., Dong X.R., Hoglund V., Daum G., Mahoney W.M.J. The adventitia: a progenitor cell niche for the vessel wall. *Cells Tissues Organs.* 2012;195:73–81. doi: 10.1159/000331413.

23. Hu Y., Zhang Z., Torsney E., et al. Abundant progenitor cells in the adventitia contribute to atherosclerosis of vein grafts in ApoE-deficient mice. *J Clin Invest.* 2004;113:1258–1265. doi: 10.1172/JCI19628.

24. Kramann R., Goettisch C., Wongboonsin J., et al. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell.* 2016;19:628–642. doi: 10.1016/j.stem.2016.08.001.

25. Evrard S.M., Lecce L., Michelis K.C., et al. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability. *Nat Commun.* 2016;7:11853. doi: 10.1038/ncomms11853.

26. Wilson H.M. Macrophages heterogeneity in atherosclerosis - implications for therapy. *J Cell Mol Med.* 2010;14:2055–2065. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01121.x.

27. Nagenborg J., Goossens P., Biessen E.A.L., Donners M.M.P.C. Heterogeneity of atherosclerotic plaque macrophage origin, phenotype and functions: Implications for treatment. *Eur J Pharmacol.* 2017;816:14–24. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.005.

28. Tse K., Tse H., Sidney J., Sette A., Ley K. T cells in atherosclerosis. *Int Immunol.* 2013;25:615–622. doi: 10.1093/intimm/dxt043.

29. Cochain C., Vafadarnejad E., Arampatzi P., et al. Single-Cell RNA-Seq Reveals the Transcriptional Landscape and Heterogeneity of Aortic Macrophages in Murine Atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;122:1661–1674. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312509.

30. Depuydt M.A.C., Prange K.H.M., Slenders L., et al. Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics. *Circ Res.* 2020;127:1437–1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316770.

31. Fernandez D.M., Rahman A.H., Fernandez N.F., et al.

Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med.* 2019;25:1576–1588. doi: 10.1038/s41591-019-0590-4.

32. Abplanalp W.T., Tucker N., Dimmeler S. Single-cell technologies to decipher cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac095.

33. Sharma M., Schlegel M.P., Afonso M.S., et al. Regulatory T Cells License Macrophage Pro-Resolving Functions During Atherosclerosis Regression. *Circ Res.* 2020;127:335–353. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316461.

34. Marnell C.S., Bick A., Natarajan P. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): Linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;161:98–105. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.07.004.

35. Sano S., Oshima K., Wang Y., Katanasaka Y., Sano M., Walsh K. CRISPR-Mediated Gene Editing to Assess the Roles of Tet2 and Dnmt3a in Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018;123:335–341. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313225.

36. Fuster J.J., MacLauchlan S., Zuriaga M.A., et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science.* 2017;355:842–847. doi: 10.1126/science.aag1381.

37. Sano S., Oshima K., Wang Y., et al. Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 β /NLRP3 Inflammasome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:875–886. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.037.

38. Masamoto Y., Arai S., Sato T., et al. Adiponectin Enhances Antibacterial Activity of Hematopoietic Cells by Suppressing Bone Marrow Inflammation. *Immunity.* 2016;44:1422–1433. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.010.

39. Asada S., Kitamura T. Clonal hematopoiesis and associated diseases: A review of recent findings. *Cancer Sci.* 2021;112:3962–3971. doi: 10.1111/cas.15094.

40. Dawoud A.A.Z., Tapper W.J., Cross NCP. Clonal myelopoiesis in the UK Biobank cohort: ASXL1 mutations are strongly associated with smoking. *Leukemia.* 2020;34:2660–2672. doi: 10.1038/s41375-020-0896-8.

41. Misawa K., Yasuda H., Araki M., et al. Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical features in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol.* 2018;107:673–680. doi: 10.1007/s12185-018-2421-7.

42. Wang W., Liu W., Fidler T., et al. Macrophage Inflammation, Erythrophagocytosis, and Accelerated Atherosclerosis in Jak2 V617F Mice. *Circ Res.* 2018;123:e35–e47. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313283.

43. Papa V., Marracino L., Fortini F., et al. Translating Evidence from Clonal Hematopoiesis to Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020;9. doi: 10.3390/jcm9082480.

44. Hsu J.I., Dayaram T., Tovy A., et al. PPM1D Mutations Drive Clonal Hematopoiesis in Response to Cytotoxic Chemotherapy. *Cell Stem Cell.* 2018;23:700–713.e6. doi: 10.1016/j.stem.2018.10.004.

45. Calvillo-Argüelles O., Jaiswal S., Shlush L.I., et al. Connections Between Clonal Hematopoiesis, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Review. *JAMA Cardiol.* 2019;4:380–387. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0302.

46. Zink F., Stacey S.N., Norddahl G.L., et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood.* 2017;130:742–752. doi: 10.1182/blood-2017-02-769869.

47. Nazarenko M.S., Sleptcov A.A., Lebedev I.N., et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Sci Rep.* 2017 Jan 25;7:41268. doi: 10.1038/srep41268.

48. Bonnefond A., Skrobek B., Lobbens S., et al. Association between large detectable clonal mosaicism and type 2 diabetes with vascular complications. *Nat Genet.* 2013;45:1040–1043. doi: 10.1038/ng.2700.

Для цитирования: Слепцов А.А. Роль клеточной пластичности клеток сосудистой стенки и кроветворной системы в атерогенезе. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3): 105-110. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-105-110

To cite: Sleptsov A.A. The role of cellular plasticity of vascular wall cells and hematopoietic system in atherogenesis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3): 105-110. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-105-110