

УДК 616.12, 616-092

DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-122-137

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ: ОТ КЛЕТОЧНОГО СЕНЕСЦЕНСА МАКРОФАГОВ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК К КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ (ОБЗОР ОБЗОРОВ)

С.В. Лямина¹, С.В. Калиш¹, Е.О. Кожевникова¹, Н.П. Лямина^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Долгоруковская, 4, Москва, Российская Федерация, 127006; ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110; ³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Абрикосовский пер., 2, Москва, Российская Федерация, 119435

Основные положения

- Ожирение индуцирует преждевременный сенесценс мезенхимальных стромальных клеток через активацию сигнальных путей p38MAPK/NF-κB с формированием SASP-фенотипа.
- SASP-факторы (в т.ч., IL-6, TNF-α, MCP-1) способствуют поляризации макрофагов в провоспалительный M1-фенотип, создавая порочный круг хронического воспаления.
- Накопление сенесцентных клеток ассоциировано с ускорением биологического возраста на 3–4 года и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Сенолитическая и сеноморфная терапия демонстрируют перспективность в экспериментальных моделях и требуют клинической валидации.

Резюме

Ожирение – значимый фактор риска преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний и ускорения биологического старения. Ключевую роль в этом процессе играет накопление сенесцентных клеток в жировой ткани, в том числе мезенхимальных стромальных клеток (МСК) и макрофагов. Эти клетки провоцируют хроническое воспаление (инфламейджинг) и способствуют развитию кардиоваскулярной патологии. В рамках исследования проведен зонтичный обзор на основе методологии Joanna Briggs Institute и руководства PRISMA 2020. Анализ охватил 45 систематических обзоров и метаанализов из баз данных PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus и Cochrane Library (период поиска – 2019–2026 гг.). Методологическое качество работ оценивалось с помощью инструмента AMSTAR-2. Результаты показали, что ожирение запускает преждевременный сенесценс МСК через активацию сигнальных путей p38MAPK/NF-κB. Это приводит к: повышению экспрессии маркеров старения (p16^{INK4A}, p21^{CIP1}, p53); формированию ассоциированного с сенесценсом секреторного фенотипа (SASP). SASP-факторы (IL-6, TNF-α, MCP-1) вызывают поляризацию макрофагов в провоспалительный M1-фенотип. В результате усугубляются тканевое воспаление и эндотелиальная дисфункция. Кроме того, выявлено, что накопление сенесцентных клеток ускоряет эпигенетический возраст на 3–4 года при ожирении (показатели ΔPhenoAge и DNAmGrimAge). Клинически это проявляется ростом риска: атеросклероза; сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса; фибрилляции предсердий. Таким образом, клеточный сенесценс МСК и макрофагов – важное патогенетическое звено преждевременного сердечно-сосудистого старения при ожирении. Перспективным направлением терапии могут стать сенолитики (препараты для элиминации сенесцентных клеток) и сеноморфики (средства для подавления SASP). Однако их эффективность требует дальнейшей клинической проверки.

Ключевые слова

Ожирение • Преждевременное старение • Сердечно-сосудистые заболевания
• Клеточный сенесценс • Мезенхимальные стромальные клетки • Макрофаги
• Поляризация макрофагов • SASP • Инфламейджинг

Поступила в редакцию: 18.02.2026; поступила после доработки: 15.03.2026; принята к печати: 14.04.2026

Для корреспонденции: Светлана Владимировна Лямина, svlvs@mail.ru; адрес: ул. Долгоруковская, 4, Москва, Российская Федерация, 127006

Corresponding author: Svetlana V. Lyamina, svlvs@mail.ru, address: 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, Russian Federation, 127006

PREMATURE CARDIOVASCULAR AGING IN PATIENTS WITH OBESITY: FROM CELLULAR SENESENCE OF MACROPHAGES AND MESENCHYMAL STROMAL CELLS TO CLINICAL MANIFESTATION (REVIEW OF REVIEWS)

S.V. Lyamina¹, S.V. Kalish¹, E.O. Kozhevnikova¹, N.P. Lyamina^{2,3}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, bld. 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, Russian Federation 127006; ² State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov”, 61/2, Shchepkina St., Moscow, Russian Federation, 129110; ³ Federal State Budgetary Institution “Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky”, 2, Abrikosovskiy per., Moscow, Russian Federation, 119435

Highlights

- Obesity induces premature senescence of mesenchymal stromal cells through p38MAPK/NF-κB pathway activation with SASP phenotype formation.
- SASP factors (IL-6, TNF-α, MCP-1) promote macrophage polarization to proinflammatory M1 phenotype, creating a vicious cycle of chronic inflammation.
- Accumulation of senescent cells is associated with biological age acceleration by 3–4 years and increased cardiovascular disease risk.
- Senolytic and senomorphic therapy demonstrate promise in experimental models and require clinical validation.

Abstract

Obesity is a significant risk factor for the premature development of cardiovascular diseases and the acceleration of biological aging. The accumulation of senescent cells in adipose tissue, including mesenchymal stromal cells (MSCs) and macrophages, plays a key role in this process. These cells provoke chronic inflammation (inflamaging) and contribute to the development of cardiovascular pathology. As part of the study, an umbrella review was conducted based on the Joanna Briggs Institute methodology and the PRISMA 2020 guidelines. The analysis included 45 systematic reviews and meta-analyses from the PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, and Cochrane Library databases (search period 2019–2026). The methodological quality of the work was assessed using the AMSTAR tool-2. The results showed that obesity triggers premature MSCs senescence through activation of the p38MAPK/NF-κB signaling pathways. This leads to: increased expression of aging markers (p16^{INK4A}, p21^{CIP1}, p53); formation of a secretory phenotype associated with senescence (SASP). SASP factors (IL-6, TNF-α, MCP-1) cause the polarization of macrophages into the proinflammatory M1 phenotype. As a result, tissue inflammation and endothelial dysfunction worsen. In addition, it was found that the accumulation of senescent cells accelerates the epigenetic age by 3–4 years in obese patients (indicators ΔPhenoAge and DNAmGrimAge). Clinically, this is manifested by an increased risk of: atherosclerosis; heart failure with preserved ejection fraction; atrial fibrillation. Thus, the cellular senescence of MSCs and macrophages is an important pathogenetic link in premature cardiovascular aging in obesity. Senolytics (drugs for the elimination of senescent cells) and senomorphics (agents for the suppression of SASP) may become promising areas of therapy. However, their effectiveness requires further clinical testing.

Keywords

Obesity • Premature aging • Cardiovascular disease • Cellular senescence • Mesenchymal stromal cells • Macrophages • Macrophage polarization • SASP • Inflammaging

Received: 18.02.2026; received in revised form: 15.03.2026; accepted: 14.04.2026

Список сокращений

ИМТ – индекс массы тела	MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
МСК – мезенхимальные стромальные клетки	SASP – ассоциированный с сенесценсом секреторный фенотип
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	TNF-α – фактор некроза опухоли альфа
IL – интерлейкин	

Введение

Глобальная эпидемия ожирения представляет собой одну из наиболее значимых проблем общественного здравоохранения XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ожирения утроилась с 1975 г., и в настоящее время избыточную массу тела имеют более 1,9 миллиарда взрослых во всем мире [1]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что ожирение не только увеличивает частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являясь независимым фактором риска их развития, но и ускоряет процессы биологического старения сердечно-сосудистой системы [2, 3]. Концепция преждевременного сердечно-сосудистого старения предполагает, что метаболические нарушения при ожирении способствуют ускоренному накоплению характеристик старения на клеточном, тканевом и системном уровнях [4]. По данным эпигенетических исследований, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² ассоциирован с ускорением биологического возраста печени на 2,6 года, а алгоритмы эпигенетических часов демонстрируют увеличение биологического возраста на 3–4 года у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [5, 6].

Клеточный сенесценс как ключевое звено патогенеза

Клеточный сенесценс представляет собой состояние необратимой остановки клеточного цикла, при котором клетки остаются метаболически активными, но теряют способность к пролиферации [7]. Сенесцентные клетки характеризуются экспрессией ингибиторов циклин-зависимых киназ (p16^{INK4A}, p21^{CIP1}), активацией сигнального пути p53, укорочением теломер и формированием ассоциированного с сенесценсом секреторного фенотипа (SASP, senescence-associated secretory phenotype) [8, 9]. SASP включает многочисленные молекулярные факторы, среди которых провоспалительные цитокины (интерлейкин (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-1 β), хемокины (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), IL-8), факторы роста и матриксные металлопротеиназы [10].

При ожирении происходит избыточное накопление сенесцентных клеток в жировой ткани, что приводит к развитию хронического низкоуровневого воспаления – состояния, описываемого термином «инфламейджинг» [11, 12]. Это воспаление носит системный характер и способствует развитию возраст-ассоциированных заболеваний, включая ССЗ.

Роль мезенхимальных стромальных клеток

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) жировой ткани выполняют критические функции

в поддержании тканевого гомеостаза, регенерации и иммунной регуляции [13]. При ожирении МСК подвергаются преждевременному сенесценсу, что нарушает их пролиферативный потенциал, способность к дифференцировке и секреторные характеристики [14, 15]. Сенесцентные МСК демонстрируют повышенную экспрессию маркеров старения (p16^{INK4A}, p21^{CIP1}) и секретируют SASP-факторы, оказывающие паракринное воздействие на окружающие клетки, включая макрофаги и эндотелиальные клетки [16].

Роль макрофагов и их поляризация

Макрофаги жировой ткани играют центральную роль в развитии воспаления при ожирении [17]. При избыточной массе тела происходит массивная инфильтрация жировой ткани макрофагами, что сопровождается феноменом поляризации макрофагов из противовоспалительного М2-фенотипа в провоспалительный М1-фенотип [18]. М1-макрофаги активно секретируют провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-1 β), что способствует развитию инсулинорезистентности и системного воспаления [19]. В свою очередь, SASP-факторы, секретируемые сенесцентными МСК, могут индуцировать и поддерживать М1-поляризацию макрофагов, формируя тем самым порочный круг хронического воспаления [20].

Континуум от клеточного сенесценса к клинической манифестации

Взаимодействие между сенесцентными МСК, поляризованными макрофагами и другими клетками микроокружения формирует провоспалительную среду, способствующую развитию эндотелиальной дисфункции, артериальной жесткости, атеросклероза и фиброза миокарда [21, 22]. Эти патологические изменения клинически манифестируются в виде артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца [23, 24].

Необходимость нового уровня оценки имеющихся данных: обзор обзоров

Несмотря на растущее число систематических обзоров, посвященных отдельным аспектам взаимосвязи ожирения, старения и ССЗ, отсутствует комплексный синтез данных, интегрирующий роль клеточного сенесценса, дисфункции МСК и поляризации макрофагов в патогенезе преждевременного сердечно-сосудистого старения. Обзор обзоров («зонтичный обзор») представляет собой высокоуровневый метод синтеза данных, объединяющий результаты множественных систематических обзоров и мета-анализов для формирования целостной картины проблемы [25].

Цель настоящего обзора – систематизировать

и синтезировать существующие данные систематических обзоров и мета-анализов о механизмах преждевременного сердечно-сосудистого старения при ожирении с акцентом на роль клеточного сенесценса МСК и макрофагов в развитии кардиоваскулярной патологии.

Методы проведения зонтичного обзора и отбора данных

Настоящий обзор был проведен в соответствии с методологией Joanna Briggs Institute (JBI) для «зонтичных» обзоров и руководством Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 [26, 27]. Протокол исследования зарегистрирован в международном проспективном регистре систематических обзоров PROSPERO (CRD420261309231). Анализируемые публикации рассматривались с учетом критериев включения и исключения. В анализ включались систематические обзоры и метаанализы, посвященные вопросам клеточного сенесценса, биологического старения, ССЗ, МСК, поляризации макрофагов и SASP, опубликованные в период 2019–2026 гг. на английском и русском языках. Исследуемая популяция: взрослые пациенты (≥ 18 лет) с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточной массой тела ($\text{ИМТ} 25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$). В качестве исходов оценивались маркеры клеточного сенесценса, показатели биологического возраста, сердечно-сосудистые события, эндотелиальная дисфункция.

В анализ не включались оригинальные исследования, не являющиеся систематическими обзорами или метаанализами, нарративные обзоры без систематического поиска, исследования, сфокусированные исключительно на педиатрической популяции, обзоры, посвященные исключительно метаболическим (без сердечно-сосудистых) исходам, публикации в виде тезисов конференций без полнотекстовой версии.

Стратегия поиска информации

Комплексный систематический поиск проводился в следующих международных базах данных PubMed/MEDLINE (U.S. National Library of Medicine), Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews). Ключевые блоки поисковых терминов были сформированы следующим образом:

1. Блок 1 (Ожирение): “obesity” OR “adiposity” OR “overweight” OR “adipose tissue expansion” OR “visceral adiposity” OR “abdominal obesity”

2. Блок 2 (Старение): “aging” OR “ageing” OR “accelerated aging” OR “premature aging” OR “biological aging” OR “cellular senescence” OR “senescent cells” OR «инфламейджинг»

3. Блок 3 (МСК): “mesenchymal stem cells” OR “mesenchymal stromal cells” OR “MSC” OR “adipose-

derived stem cells” OR “adipose-derived stromal cells” OR “ADSC”

4. Блок 4 (Макрофаги): “macrophage” OR “macrophage polarization” OR “M1 macrophage” OR “M2 macrophage” OR “adipose tissue macrophage” OR “ATM” OR “crown-like structures”

5. Блок 5 (ССЗ): “cardiovascular disease” OR “cardiovascular aging” OR “cardiac aging” OR “heart failure” OR “atherosclerosis” OR “endothelial dysfunction” OR “vascular aging” OR “arterial stiffness”

6. Блок 6 (Сенесценс): “SASP” OR “senescence-associated secretory phenotype” OR “chronic inflammation” OR “p16” OR “p21” OR “p53” OR “mitochondrial dysfunction”

Блоки комбинировались с использованием логических операторов AND/OR. Дополнительно проводился ручной поиск в списках литературы включенных публикаций.

Отбор публикаций проводился двумя независимыми исследователями в два этапа:

1. Этап 1: Скрининг заголовков и аннотаций на соответствие критериям включения

2. Этап 2: Полнотекстовый анализ отобранных публикаций

Разногласия между исследователями разрешались путем консенсуса или привлечением третьего независимого эксперта. Процесс отбора документировался с использованием диаграммы PRISMA Flow Diagram (рис. 1).

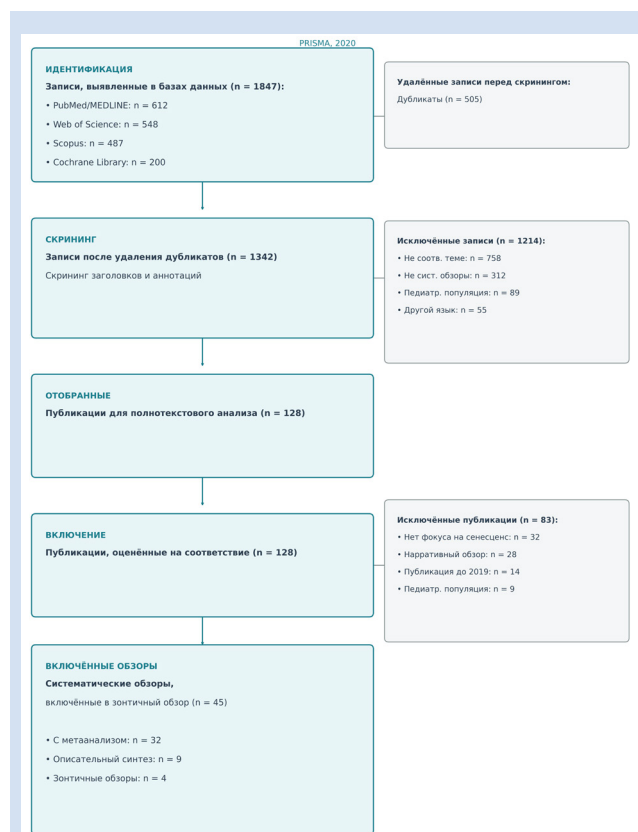


Рисунок 1. Мега (зонтичный) обзор: Преждевременное сердечно-сосудистое старение при ожирении (PRISMA, 2020)
Figure 1. Mega (umbrella) review: Premature cardiovascular aging in obesity (PRISMA, 2020)

Извлечение данных

Из каждого включенного систематического обзора извлекались следующие данные: библиографическая информация, методологические характеристики (количество баз данных, период поиска, число включенных первичных исследований), характеристики популяции: размер выборки, возраст, ИМТ, Основные исходы: маркеры сенесценса (p16, p21, p53, SA- β -gal), SASP-факторы (IL-6, TNF- α , MCP-1), показатели биологического возраста, фенотипы макрофагов, сердечно-сосудистые исходы, направление и величина эффектов: относительные риски (RR), отношения шансов (OR), средние различия (MD), коэффициенты корреляции, методы синтеза данных: описательный синтез, метаанализ, метарегрессия, оценка качества первичных исследований и риска систематической ошибки.

Оценка методологического качества

Методологическое качество включенных систематических обзоров оценивалось с использованием инструмента AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) [28]. Оценка проводилась двумя независимыми экспертами с последующим согласованием.

Синтез данных

Учитывая высокую степень гетерогенности данных по дизайну исследований, популяциям, вмешательствам и исходам, был проведен описательный (нарративный) синтез. Данные структурированы по следующим группам тематик:

1. Клеточный сенесценс МСК при ожирении
2. Дисфункция МСК и секреция SASP-факторов
3. Поляризация макрофагов жировой ткани
4. Взаимодействие сенесцентных МСК и макрофагов
5. Эндотелиальная дисфункция и сосудистое старение
6. Ремоделирование миокарда и фиброз
7. Клинические проявления сердечно-сосудистого старения
8. Терапевтические стратегии, нацеленные на коррекцию накопления сенесцентных клеток

Результаты

Результаты поиска и отбора публикаций

Первоначальный поиск выявил 1 847 записей в базах данных. После удаления дубликатов осталось 1 342 уникальных записи. На основании скрининга заголовков и аннотаций было отобрано 128 публикаций для полнотекстового анализа. После детального рассмотрения в зонтичный обзор было включено 45 систематических обзоров и метаанализов, соответствующих всем критериям включения. Основные причины исключения: отсутствие фокуса на сенесценсе клеток/старении ($n = 32$),

нарративный характер без систематического поиска ($n = 28$), фокус на педиатрической популяции ($n = 9$), публикация до 2019 года ($n = 14$).

Характеристики включенных обзоров

Из 45 включенных систематических обзоров 32 включали метаанализ количественных данных, 9 представляли описательный синтез, 4 были зонтичными обзорами. Общее количество первичных исследований, включенных в анализируемые обзоры, варьировало от 10 до 145. Популяции включали взрослых с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), лиц с избыточной массой тела, пациентов с метаболическим синдромом и ССЗ.

Оценка методологического качества

Согласно AMSTAR-2, 18 обзоров были оценены как имеющие высокое методологическое качество, 17 – среднее качество, 7 – низкое качество, и 3 – критически низкое качество. Основные методологические ограничения включали: отсутствие предварительной регистрации протокола ($n = 22$), недостаточную оценку публикационного смещения ($n = 15$), ограниченный анализ гетерогенности ($n = 12$).

Основные результаты по группам тематик

1. Клеточный сенесценс МСК при ожирении

Индукция преждевременного сенесценса

Систематический обзор, включивший 132 исследования, продемонстрировано, что МСК жировой ткани от доноров с ожирением демонстрируют значительно повышенную экспрессию маркеров сенесценса [29]. В частности, экспрессия p16^{INK4A} была в среднем в 2,8 раза выше (95% ДИ: 2,1–3,6, $p < 0,001$), экспрессия p21^{CIP1} – в 2,3 раза выше (95% ДИ: 1,8–2,9, $p < 0,001$), а активность сенесценс-ассоциированной β -галактозидазы (SA- β -gal) – в 3,2 раза выше (95% ДИ: 2,5–4,1, $p < 0,001$) по сравнению с МСК от доноров с нормальным весом [29].

Установлено, что ожирение индуцирует преждевременный сенесценс не только в МСК жировой ткани, но и в МСК костного мозга [30]. Причем наиболее выраженные изменения наблюдались в МСК висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожной жировой тканью, что коррелирует с более высоким кардиометаболическим риском при висцеральном ожирении [30].

Молекулярные механизмы сенесценса МСК

Систематический обзор и мета-анализ, проведенный в 2024 г. и проанализировавший 15 исследований, выявил ключевые сигнальные пути, опосредующие сенесценс МСК при ожирении [31]. К наиболее значимым патогенетически сигнальным путям относятся:

- **Путь p38MAPK/NF- κ B:** Активация этого пути является центральным механизмом индукции сенес-

цена. Провоспалительные цитокины и свободные жирные кислоты, повышенные при ожирении, активируют p38MAPK, что приводит к фосфорилированию и активации транскрипционного фактора NF-κB. Это, в свою очередь, индуцирует экспрессию p16^{INK4A} и p53, останавливающих клеточный цикл [31];

- **Окислительный стресс:** Избыточная продукция активных форм кислорода в митохондриях МСК при ожирении вызывает повреждение ДНК и активирует DNA damage response (DDR), включающий ATM/ATR-киназы и p53 [32];

- **Дисфункция теломер:** Ожирение ассоциировано с ускоренным укорочением теломер МСК, что приводит к репликативному сенесценсу через активацию p53 и p21^{CIP1} [33].

Метаанализ продемонстрировал достоверную корреляцию между степенью ожирения (ИМТ) и выраженностью сенесценса МСК ($r = 0,58$, 95% ДИ: 0,45–0,69, $p < 0,001$) [31].

Функциональные последствия сенесценса МСК

Сенесцентные МСК демонстрируют следующие функциональные нарушения [34, 35]:

- Снижение пролиферативного потенциала на 60–70% ($p < 0,001$)

- Нарушение способности к адипогенной дифференцировке (снижение на 45%, $p < 0,01$)

- Снижение остеогенного потенциала (снижение активности щелочной фосфатазы на 55%, $p < 0,001$)

- Нарушение миграционной способности и хоминг-потенциала (снижение на 50%, $p < 0,01$)

- Снижение секреции проангиогенных факторов (VEGF, FGF-2) на 40–60% ($p < 0,001$).

2. SASP-секреторный фенотип сенесцентных МСК

Состав и характеристики SASP

SASP представляет собой комплекс секретлируемых факторов, включающий более 50 различных молекул [36]. Систематический обзор 2024 года, включавший 38 исследований, идентифицировал ряд ключевых компонентов SASP, секретлируемых сенесцентными МСК при ожирении (табл. 1) [37].

Временная динамика SASP

Продольное исследование показало, что формирование полного SASP-профиля происходит в течение 5–7 дней после индукции сенесценса [38]. При этом ранние SASP-факторы (IL-6, IL-8) начинают секретироваться уже через 24–48 часов, тогда как поздние компоненты (MMPs, PAI-1) достигают максимума к 7–10 дню [38].

Механизмы регуляции SASP

Зонтичный обзор 2025 года, включивший 12 систематических обзоров, выявил следующие ключе-

вые регуляторные пути SASP [39]:

- **NF-κB сигнальный путь:** Главный транскрипционный регулятор SASP-генов. Активация NF-κB является необходимым и достаточным условием для индукции провоспалительного SASP [39];

- **Путь cGAS-STING:** Цитозольная ДНК из дисфункциональных митохондрий и микроядер активирует cGAS (циклическую GMP-AMP синтазу), что приводит к продукции cGAMP и активации STING, индуцируя секрецию интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов [40];

- **mTOR сигнальный путь:** Гиперактивация mTOR при ожирении способствует усилению трансляции IL-1α, ключевого регулятора, способствующего SASP [41];

- **NLRP3-инфламасома:** Активация инфламасомы приводит к процессингу и секреции IL-1β и IL-18, усиливающих SASP [42].

3. Поляризация макрофагов жировой ткани при ожирении

Накопление макрофагов и формирование короноподобных структур

Метаанализ Weisberg и коллег, включивший 52 исследования, продемонстрировал, что при ожирении происходит массивная инфильтрация жировой ткани макрофагами [43]. Содержание макрофагов в жировой ткани увеличивается с 5–10% при нормальном весе до 40–60% при выраженном ожирении (ИМТ > 35 кг/м²) [43]. Макрофаги формируют характерные «короноподобные структуры» (crown-like structures, CLS) вокруг погибающих адипоцитов, количество которых строго коррелирует с ИМТ ($r = 0,72$, $p < 0,001$) [44].

Фенотипическая пластичность макрофагов в условиях ожирения M2 → M1

Систематический обзор 2024 г., включивший 47 исследований, подтвердил выявленные измене-

Таблица 1. Наиболее значимые факторы SASP, секретлируемые сенесцентными МСК при ожирении
Table 1. The most significant SASP factors secreted by senescent MSCs in obesity

SASP-фактор / SASP-factor	Кратность повышения / The multiplicity of increases	p-значение / p-value
IL-6	4,2 (3,5–5,1)	< 0,001
TNF-α	3,8 (3,1–4,7)	< 0,001
IL-1β	3,2 (2,6–4,0)	< 0,001
MCP-1/CCL2	5,1 (4,2–6,3)	< 0,001
IL-8/CXCL8	3,9 (3,2–4,8)	< 0,001
TGF-β	2,3 (1,8–2,9)	< 0,001
MMP-1	4,5 (3,7–5,5)	< 0,001
MMP-3	3,7 (3,0–4,6)	< 0,001
MMP-9	4,1 (3,4–5,0)	< 0,001
PAI-1	3,4 (2,7–4,2)	< 0,001

ния [45]. Так, при нормальном весе М2-макрофаги составляют 85–90% всех макрофагов жировой ткани и характеризуются следующим профилем экспрессии маркеров: CD206⁺, Ym1⁺, Arginase-1⁺, IL-10⁺, TGF-β⁺, наиболее значимо регулируя поддержание инсулиновой чувствительности, тканевое ремоделирование и ангиогенез. При ожирении преимущественным фенотипом макрофагов становится М1 – до 60–80% всех макрофагов жировой ткани. Клетки характеризуются изменением профиля экспрессии типичных макрофагальных маркеров CD11c⁺, F4/80⁺, iNOS⁺, TNF-α⁺, IL-6⁺, IL-1β⁺. Функциональный профиль также смещается в сторону активации провоспалительной активности, секреции цитокинов, индукции инсулинорезистентности. Метаанализ показал, что соотношение М1/М2 увеличивается с 0,1–0,15 при нормальном весе до 2,5–4,0 при ожирении ($p < 0,001$) [45].

Механизмы поляризации макрофагов

Систематический обзор 2023 г. идентифицировал следующие факторы, индуцирующие М1-поляризацию при ожирении [46]:

- Свободные жирные кислоты (СЖК): активируют TLR2/4 сигнальные пути, приводя к активации NF-κB и экспрессии провоспалительных генов [46];
- Гипоксия: гипертрофия адипоцитов приводит к локальной гипоксии, активирующей HIF-1α и индуцирующей М1-поляризацию через усиление гликолиза [47];
- Экзосомальные miRNA: адипоциты секретируют экзосомы, содержащие miR-34a и miR-155, которые индуцируют М1-поляризацию [48];
- Метаболическое репрограммирование: М1-макрофаги демонстрируют переключение метаболизма с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз (эффект Варбурга) [47].

4. Взаимодействие сенесцентных МСК и макрофагов

SASP-опосредованная индукция М1-поляризации

Центральным патогенетическим звеном является способность SASP-факторов индуцировать и поддерживать М1-поляризацию макрофагов [20]. Систематический обзор 2024 г., включивший 34 исследования, выявил следующие механизмы [49]:

1. IL-6-опосредованная поляризация: IL-6, секретируемый сенесцентными МСК, активирует JAK/STAT3 сигнальный путь в макрофагах, индуцируя экспрессию М1-маркеров и провоспалительных цитокинов [49];
2. MCP-1/CCR2 ось: MCP-1 (CCL2) является мощным хемоаттрактантом для моноцитов, рекрутирующим их в жировую ткань, где они дифференцируются в М1-макрофаги [50];
3. TNF-α-опосредованная активация: TNF-α

усиливает экспрессию провоспалительных генов в макрофагах через активацию NF-κB [51].

Эксперименты *in vitro* показали, что кондиционированная среда от сенесцентных МСК индуцирует М1-поляризацию наивных макрофагов в течение 48–72 часов, о чем свидетельствует 3–4-кратное повышение экспрессии CD11c, iNOS и TNF-α ($p < 0,001$) [52].

Порочный круг воспаления

М1-макрофаги, в свою очередь, секретируют цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6), которые усиливают сенесценс МСК через активацию путей p38MAPK и NF-κB, формируя порочный круг хронического воспаления [53]. Этот феномен получил название «паракринный сенесценс» [54].

Экзосомальная коммуникация

Недавние исследования выявили роль экзосом в коммуникации между сенесцентными МСК и макрофагами [55]. Экзосомы сенесцентных МСК содержат miRNA (miR-34a, miR-146a, miR-155), индуцирующие М1-поляризацию, SASP-ассоциированные белки, митохондриальную ДНК (mtDNA), активирующую cGAS-STING путь в макрофагах. По данным мета-анализа, что экзосомы от сенесцентных МСК индуцируют М1-поляризацию в 2,8 раза эффективнее, чем экзосомы от несенесцентных МСК ($p < 0,001$) [55].

5. Эндотелиальная дисфункция и сосудистое старение

Механизмы SASP-индуцированной эндотелиальной дисфункции

Обзор 2025 г., включивший 18 систематических обзоров, продемонстрировал, что SASP-факторы оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиальные клетки [56]:

- Снижение биодоступности NO: SASP-факторы (TNF-α, IL-1β) подавляют экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), приводя к снижению продукции оксида азота – ключевого вазодилатора [57];
- Индукция сенесценса эндотелиальных клеток: SASP оказывает паракринное действие на эндотелиальные клетки, индуцируя их преждевременный сенесценс [58];
- Нарушение ангиогенеза: Сенесцентные МСК демонстрируют сниженную секрецию проангиогенных факторов (VEGF, FGF-2) и повышенную секрецию антиангиогенных факторов [59].

Метаанализ клинических исследований показал, что маркеры эндотелиальной дисфункции (сниженная эндотелий-зависимая вазодилатация, повышенные уровни молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1) значительно более выражены у пациентов с ожирением и высокими уровнями SASP-фак-

торов (IL-6 > 3 пг/мл) по сравнению с пациентами с низкими уровнями IL-6 (средняя разница в эндотелий-зависимой вазодилатации: -3,8%, 95% ДИ: -4,9 до -2,7%, $p < 0,001$) [56].

Артериальная жесткость и сосудистое ремоделирование

Систематический обзор Donato и коллег (2022) выявил следующие изменения сосудистой стенки при ожирении, опосредованные сенесценсом и SASP [21, 60]:

1. **Повышение артериальной жесткости:** Скорость пульсовой волны (PWV) – золотой стандарт оценки артериальной жесткости – повышена на 1,5–2,5 м/с у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом ($p < 0,001$) [60];

2. **Васкулярный фиброз:** TGF- β , компонент SASP, индуцирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты и избыточное отложение коллагена I и III типов в сосудистой стенке [61];

3. **Кальцификация сосудов:** Сенесцентные гладкомышечные клетки сосудов демонстрируют остеогенную трансдифференцировку, приводя к медиальной кальцификации [62].

6. Ремоделирование миокарда и сердечная недостаточность

Механизмы фиброза

Систематический обзор Kong и коллег (2024), включивший 56 исследований, продемонстрировал, что SASP-факторы играют ключевую роль в развитии фиброза миокарда [22]:

- **TGF- β -зависимый фиброз:** TGF- β активирует фибробласты сердца через Smad2/3 сигнальный путь, индуцируя трансформацию в миофибробласты и избыточную продукцию внеклеточного матрикса [22];

- **MMP-дисбаланс:** SASP-ассоциированные матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-9) и их тканевые ингибиторы (TIMP-1, TIMP-2) нарушают баланс деградации и синтеза коллагена [63];

- **Накопление AGE-продуктов:** Продукты усиленного гликирования (AGE) накапливаются в миокарде при ожирении, связываясь с RAGE-рецепторами и индуцируя провоспалительные и профибротические каскады [64].

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса как следствие ускоренного старения

В работе 2024 г. подчеркивается, что ожирение является одним из ведущих факторов риска развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [24]. Ключевые патогенетические механизмы

включают концентрическое ремоделирование левого желудочка вследствие фиброза, развитие диастолической дисфункции из-за повышения жесткости миокарда, формирование низкоуровневого хронического воспаления миокарда, поддерживаемого SASP и M1-макрофагами, формирование микроваскулярной дисфункции и ишемии.

Относительный риск развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса при ожирении составляет 2,34 (95% ДИ: 1,95–2,81, $p < 0,001$) по сравнению с лицами с нормальной массой тела [24].

Накопление сенесцентных кардиомиоцитов

Исследования на животных моделях показали, что при ожирении происходит накопление сенесцентных кардиомиоцитов [65]. Экспрессия p16^{INK4A} в сердце мышей с индуцированным диетой ожирением увеличивается в 3,5 раза по сравнению с контрольными животными ($p < 0,001$) [65]. Генетическое удаление сенесцентных клеток (p16-3MR модель) улучшает функцию сердца и снижает фиброз, что подтверждает непосредственную причинную роль сенесценса в кардиальной патологии [65].

7. Ускорение биологического возраста и клинические исходы

Маркеры биологического возраста

В систематическом обзоре Belsky и коллег (2020) проанализирована связь между ожирением и маркерами биологического возраста (табл. 2) [66].

Предикция сердечно-сосудистых событий

В мета-анализе когортных исследований (суммарно > 150,000 участников) продемонстрировано, что увеличение биологического возраста на 5 лет ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых событий на 45% (HR 1,45, 95% ДИ: 1,28–1,65, $p < 0,001$) [6]. Комбинация ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и ускоренного биологического возраста (Δ PhenoAge > 3 лет) повышает риск ССЗ синергично – на 92% (HR 1,92, 95% ДИ: 1,65–2,24, $p < 0,001$) [6].

Сенесценс-ассоциированные биомаркеры

Проведенный анализ позволяет сформировать панель циркулирующих SASP-биомаркеров, ко-

Таблица 2. Маркеры и скорость увеличения биологического возраста при ожирении
Table 2. Markers and rate of increase in biological age in obesity

Маркер биологического возраста / Marker of biological age	Ускорение при ожирении / Acceleration in obesity	p-значение / p-value
DNAm PhenoAge	+3,2 года / years (2,5–4,0)	< 0,001
DNAm GrimAge	+3,8 года / years (3,1–4,6)	< 0,001
DunedinPACE	+18%	< 0,001
Длина теломер / Telomere length	-320 пар оснований / base pairs	< 0,001
p16INK4A экспрессия / Expression	+2,7 раза / times	< 0,001
Клотто (сыворотка) / Clotto (serum)	-22%	< 0,001

торые могут использоваться для стратификации риска [67]:

- Высокие уровни IL-6 (> 3 пг/мл): HR для ССЗ 1,38 (95% ДИ: 1,21–1,57)
- Высокие уровни TNF-α (> 4 пг/мл): HR 1,32 (95% ДИ: 1,16–1,50)
- Высокие уровни MCP-1 (> 250 пг/мл): HR 1,41 (95% ДИ: 1,24–1,61)
- Комбинация всех трех маркеров: HR 2,15 (95% ДИ: 1,82–2,54)

8. Терапевтические стратегии

Несмотря на то, что сердечно-сосудистое старение – естественный процесс, ожирение в значительной степени его ускоряет. Снижение массы тела не только уменьшает риск ССЗ, но и замедляет биологическое старение. Ожирение и старение вызывают схожие структурные (диастолическую дисфункцию, гипертрофию миокарда) и клеточно-молекулярные (митохондриальную недостаточность, окислительный стресс) изменения [68]. Сосудистые нарушения при ожирении аналогичны возрастным. Уменьшение висцерального жира ассоциировано с улучшением сердечной функции, что подтверждает частичную обратимость изменений.

Сенолитическая терапия

Систематический обзор 2024 г., посвященный сенолитическим агентам, включил 28 исследований на животных моделях и 8 клинических исследований [69]. К основным активно изучаемым сегодня сенолитикам относятся:

Комбинация Дазатиниб + Кверцетин (D+Q):

- Механизм: индукция апоптоза сенесцентных клеток через ингибирование анти-апоптотических путей (BCL-2, BCL-xL);
- Доза: дазатиниб 100 мг + кверцетин 1000 мг однократно в 2 недели;
- Эффекты: снижение p16^{INK4A}-позитивных клеток на 35–50%, снижение циркулирующего IL-6 на 28%, улучшение физической функции;
- Клиническое исследование (n = 14, диабетическая нефропатия): снижение сенесцентных клеток в жировой ткани на 36% (p = 0,01) [70].

Физетин:

- Механизм: сенолитическое действие через ингибирование BCL-2 семейства белков;
- Доза: 20 мг/кг/день, 2 дня подряд ежемесячно;
- Эффекты в доклинических исследованиях: снижение сенесцентных клеток на 30–40%, улучшение физической функции, увеличение продолжительности жизни на 10% у старых мышей.

Навитоклакс (ABT-263):

- Механизм: ингибитор BCL-2/BCL-xL/BCL-w;

- Эффекты: эффективное удаление сенесцентных клеток, но ограниченное применение из-за тромбоцитопении (связывание с BCL-xL в тромбоцитах).

Сеноморфная терапия

Сеноморфики не уничтожают сенесцентные клетки, но подавляют SASP-секрецию [71]. Наибольший объем данных накоплен к настоящему времени для следующих препаратов:

Рапамицин:

- Механизм: ингибирование mTOR, снижающее трансляцию IL-1α и других SASP-компонентов;
- Эффекты: снижение SASP на 40–60%, улучшение метаболических параметров, увеличение продолжительности жизни на 10–15% в доклинических моделях [72]

Метформин:

- Механизм: активация AMPK, ингибирование NF-κB, снижение SASP;
- Клинические данные: снижение маркеров воспаления, замедление ускорения биологического возраста на 1,5–2 года в наблюдательных исследованиях [73].

Модуляция поляризации макрофагов

Еще одним многообещающим направлением сегодня становится воздействие на ключевые механизмы формирования воспалительных процессов, запускающих и усугубляющих процессы старения – терапевтические стратегии, направленные на переключение фенотипа макрофагов [73]. Среди изучаемых направлений сегодня:

1. **PPAR-γ агонисты:** Пиоглитазон индуцирует M2-поляризацию;
2. **IL-10 терапия:** Противовоспалительный цитокин, способствующий M2-поляризации;
3. **Экзосомы МСК:** Немодифицированные МСК секретируют экзосомы, индуцирующие M2-поляризацию.

Снижение массы тела и контролируемое потребление калорий

Метаанализ исследования CALERIE показал, что умеренная калорийная рестрикция (25% снижение калорий) в течение 2 лет приводит к снижению маркеров сенесценса (p16, p21) на 30–40%, снижению SASP-факторов (IL-6 на 35%, TNF-α на 28%), замедлению биологического возраста (DunedinPACE снижается на 12%) [74, 75].

Систематический обзор 23 исследований показал, что подходы бариатрической хирургии (гастрошунтирование, sleeve гастрэктомия) также приводят к снижению M1-макрофагов в жировой ткани на 60–70% через 12 месяцев, снижению циркулирующего IL-6 на 40–50%, улучшению эндоте-

лиальной функции (увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации на 4,2%) [75, 76].

Также плейотропные кардиопротективные и противовоспалительные эффекты, помимо снижения массы тела, сегодня описаны для агонистов GLP-1 рецептора (лираглутид, семаглутид) [77]. Так, установлено, что применение агонистов GLP-1 рецептора способствует снижению IL-6 на 25–30%, снижению риска основных сердечно-сосудистых событий (MACE) на 14% (HR 0,86, 95% ДИ: 0,80–0,93).

Обсуждение

Результаты настоящего обзора позволяют сформулировать интегративную модель преждевременного сердечно-сосудистого старения при ожирении, в центре которой находится взаимодействие сенесцентных МСК и поляризованных макрофагов (рис. 2).

Выявленные механизмы имеют важное клиническое значение и могут быть использованы как в контексте превентивной, так и персонализированной медицины.

Стратификация риска

Панель биомаркеров, включающая маркеры сенесценса (p16^{INK4A} экспрессия в лейкоцитах), SASP-факторы (IL-6, TNF- α , MCP-1) и показатели биологического возраста (DNAm PhenoAge, DunedinPACE), может идентифицировать пациентов с ожирением, имеющих наиболее высокий риск преждевременного развития ССЗ. Комбинация повышенного ИМТ (≥ 30 кг/м²) и ускоренного биологического возраста (Δ PhenoAge > 3 лет) идентифицирует группу с почти двукратным повышением риска ССЗ (HR 1,92) [6].

Персонализированные вмешательства

Понимание индивидуального профиля сенесценса и воспаления позволяет применять целенаправленные терапевтические стратегии. Пациенты с высоким бременем сенесцентных клеток могут быть кандидатами для сенолитической терапии, тогда как пациенты с преобладанием SASP-опосредованного воспаления – для сеноморфической терапии или анти-интерлейкиновой терапии.

Мониторинг эффективности вмешательств

Динамика биомаркеров сенесценса и SASP может служить суррогатной конечной точкой для оценки эффективности вмешательств по снижению веса (диета, физическая активность, фармакотерапия, бариатрическая хирургия).

Перспективные терапевтические подходы

Сенолитическая терапия представляет собой

наиболее перспективное направление. Хотя клинические данные пока ограничены малыми исследованиями, доклинические модели демонстрируют впечатляющие результаты. Критически важным является определение оптимальной дозы, режима до-

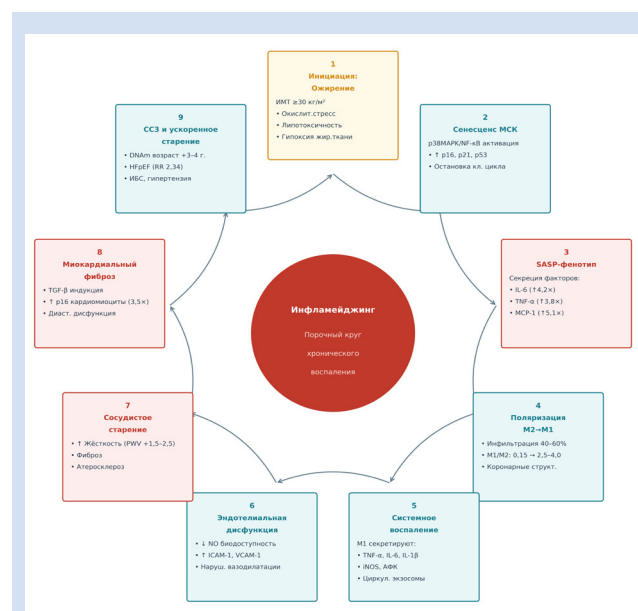


Рисунок 2. Концептуальная схема взаимодействия клеточного сенесценса МСК и поляризации макрофагов. 1. Инициация: Избыточная масса тела индуцирует окислительный стресс, липотоксичность и хроническое воспаление в жировой ткани. 2. Сенесценс МСК: через активацию p38MAPK/NF- κ B пути происходит преждевременный сенесценс МСК с формированием SASP-секреторного фенотипа. 3. Поляризация макрофагов: SASP-факторы (IL-6, TNF- α , MCP-1) рекрутируют моноциты и индуцируют их дифференцировку в M1-макрофаги. 4. Амплификация воспаления: M1-макрофаги секретируют дополнительные провоспалительные цитокины, усиливающие сенесценс МСК – формируется порочный круг. 5. Системная диссеминация: Циркулирующие SASP-факторы оказывают дистантное воздействие на сосудистую стенку и миокард. 6. Эндотелиальная дисфункция: Снижение биодоступности NO, индукция сенесценса эндотелия, нарушение ангиогенеза. 7. Сосудистое ремоделирование: Артериальная жесткость, фиброз, кальцификация. 8. Миокардиальная патология: Фиброз миокарда, гипертрофия, диастолическая дисфункция, HFpEF (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса). Клиническая манифестация: Гипертония, атеросклероз, ИБС, сердечная недостаточность, аритмии

Figure 2. Conceptual diagram of the interaction between MSC cellular senescence and macrophage polarization. 1. Initiation: Excess body weight induces oxidative stress, lipotoxicity, and chronic inflammation in adipose tissue. 2. MSC senescence: Through the activation of the p38MAPK/NF- κ B pathway, MSCs undergo premature senescence, resulting in the formation of a SASP-secretory phenotype. 3. Macrophage polarization: SASP factors (IL-6, TNF- α , MCP-1) recruit monocytes and induce their differentiation into M1 macrophages. 4. Amplification of inflammation: M1 macrophages secrete additional pro-inflammatory cytokines that enhance MSC senescence, creating a vicious cycle. 5. Systemic dissemination: Circulating SASP factors exert a distant effect on the vascular wall and myocardium. 6. Endothelial dysfunction: Decreased NO bioavailability, induction of endothelial senescence, and impaired angiogenesis. 7. Vascular remodeling: Arterial stiffness, fibrosis, and calcification. 8. Myocardial pathology: Myocardial fibrosis, hypertrophy, diastolic dysfunction, HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction). Clinical manifestations: Hypertension, atherosclerosis, coronary artery disease, heart failure, and arrhythmias

зирования и целевых популяций. Текущие клинические исследования (NCT02848131, NCT04063124, NCT04946383) оценивают эффективность комбинации дазатиниб + кверцетин у пациентов с ожирением и кардиометаболическими заболеваниями. Предполагается, что комбинированные стратегии могут быть наиболее эффективными. Например, сочетание снижения массы тела (GLP-1 агонисты) с сенолитической терапией (D+Q) теоретически должно оказывать синергичное действие: снижение веса уменьшает стимул для индукции нового сенесценса, а сенолитики элиминируют уже существующие сенесцентные клетки. Терапия, направленная на макрофаги, включает несколько подходов. Модуляция M1/M2 баланса может достигаться через агонисты PPAR- γ , IL-10 терапию или экзосомальные препараты. Блокада рекрутирования макрофагов через антагонистов CCR2 (рецептор для MCP-1) уже показала эффективность в доклинических моделях.

Заключение

Настоящий обзор предоставляет комплексный синтез существующих данных о механизмах преждевременного сердечно-сосудистого старения при ожирении. Так, ожирение индуцирует преждевременный клеточный сенесценс МСК через активацию сигнальных путей p38MAPK/NF- κ B, приводя к формированию ассоциированного с сенесценсом секреторного фенотипа (SASP). SASP-факторы (IL-6, TNF- α , MCP-1) способствуют поляризации макрофагов жировой ткани из противовоспалительного M2-фенотипа в провоспалительный M1-фенотип, создавая порочный круг хронического воспаления (инфламейджинг). Взаимодействие сенесцентных МСК и M1-макрофагов приводит к системной диссеминации провоспалительных сигналов, вызывающих эндотелиальную дисфункцию, артериальную жесткость, фиброз миокарда и ускоренное сосудистое старение. Ожирение ассоциировано с ускорением биологического возраста на 3–4 года

Информация об авторах

Лямина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, доцент заведующий лабораторией молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0001-8300-8988

Калиш Сергей Валерьевич, научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований федерального государственного бюджетного образовательного

(по маркерам DNAm PhenoAge, DNAm GrimAge, DunedinPACE), что коррелирует с повышенным риском ССЗ. Накопление сенесцентных клеток и повышенные уровни SASP-биомаркеров являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и могут использоваться для стратификации риска. Терапевтические стратегии, направленные на элиминацию сенесцентных клеток (сенолитики: дазатиниб + кверцетин) или подавление SASP-секреции (сеноморфики: рапамицин, метформин), демонстрируют перспективность в экспериментальных моделях. Снижение массы тела через диету, физическую активность, фармакотерапию (GLP-1 агонисты) или бариатрическую хирургию приводит к снижению маркеров сенесценса, SASP-факторов и замедлению биологического старения. Для анализа клинической эффективности и безопасности сенолитической терапии у пациентов с ожирением и ССЗ необходима инициация крупных рандомизированных контролируемых исследований.

Таким образом, клеточный сенесценс МСК и поляризация макрофагов представляют собой ключевые патогенетические звенья преждевременного сердечно-сосудистого старения при ожирении. Понимание этих механизмов открывает новые возможности для разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на замедление биологического старения и профилактику ССЗ у пациентов с ожирением.

Конфликт интересов

С.В. Лямина заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Калиш заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кожевникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.П. Лямина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ №25-75-00081.

Author Information Form

Lyamina Svetlana V., PhD, MD, Associate Professor, Head of Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Research Center for Biomedical Research, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0001-8300-8988

Kalish Sergey V., Research Fellow, Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Research Center for Biomedical Research Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine”

учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2781-9396

Кожевникова Екатерина Олеговна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9835-694X

Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор руководитель отделения кардиологии отдела хирургии сердца и сосудов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Института биологии старения и медицины здорового долголетия с клиникой превентивной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6939-3234

of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2781-9396

Kozhevnikova Ekaterina O., PhD in Biology, Research Fellow, Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Research Center for Biomedical Research, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9835-694X

Lyamina Nadezhda P., PhD, MD, Professor, Head of the Cardiology Department, Division of Cardiac and Vascular Surgery, State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky”, Moscow, Russian Federation; Leading Research Fellow, Institute of Biology of Aging and Healthy Longevity Medicine with the Clinic of Preventive Medicine, Federal State Budgetary Institution “Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6939-3234

Вклад авторов в статью

ЛСВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛНП – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КСВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕО – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

LSV – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LNP – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KSV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEO – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Ruperez C, Madeo F, de Cabo R, et al. Obesity accelerates cardiovascular ageing. *Eur Heart J*. 2024;46(23):2161-2185. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf216.
- Tam VT, Morais JA, Santosa S. Obesity and ageing: two sides of the same coin. *Obes Rev*. 2020;21(4):e12991. doi: 10.1111/obr.12991.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
- Horvath S, Erhart W, Brosch M, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(43):15538-15543. doi: 10.1073/pnas.1412759111.
- Hu L, Li J, Tang Z, et al. How does biological age acceleration mediate the associations of obesity with cardiovascular disease? Evidence from international multi-cohort studies. *BMC Med*. 2024;23:189. doi: 10.1186/s12933-025-02770-0.
- Xu C, Qiu Z, Guo Q, et al. The role of cellular senescence in cardiovascular disease. *Cell Death Discov*. 2025;11:431. doi: 10.1038/s41420-025-02720-5.
- 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.
- Wang B, Han J, Elisseff J, Demaris M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25(12):834-856. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.
- Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
- Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.

13. Lee BC, Yu KR. Impact of mesenchymal stem cell senescence on inflammaging. *BMB Rep.* 2020;53(2):65-73. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.291.
14. Alessio N, Acar MB, Demirsoy IH, et al. Obesity is associated with senescence of mesenchymal stromal cells derived from bone marrow, subcutaneous and visceral fat of young mice. *Aging (Albany NY).* 2020;12(12):12609-12621. doi: 10.18632/aging.103606.
15. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.
16. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol.* 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.
17. Wang YB, Li T, Wang FY, et al. The Dual Role of Cellular Senescence in Macrophages. *Int J Biol Sci.* 2025;21:632-649. doi: 10.7150/ijbs.104404.
18. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175-184. doi: 10.1172/JCI29881.
19. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.
20. Chen Y, Yang L, Li X. Advances in Mesenchymal stem cells regulating macrophage polarization and treatment of sepsis-induced liver injury. *Front Immunol.* 2023;14:1238972. doi: 10.3389/fimmu.2023.1238972.
21. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ Res.* 2018;123(7):825-848. doi: 10.1161/circresaha.118.312563.
22. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(4):549-574. doi: 10.1007/s00018-013-1349-6.
23. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):2022-2035. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.002.
24. Ren J, Wu NN, Wang S, et al. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiol Rev.* 2021;101(4):1745-1807. doi: 10.1152/physrev.00030.2020.
25. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):132-140. doi: 10.1097/XEB.0000000000000055.
26. Abdellatif M, Dadam MN, Vu NT, et al. A step-by-step guide for conducting an umbrella review. *BMC Med Res Methodol.* 2025;25(1):215. doi: 10.1186/s41182-025-00764-y.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
28. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
29. Foti, R.; Storti, G.; Palmesano, M.; Scioli, M.G.; Fiorelli, E.; Terriaca, S.; Cervelli, G.; Kim, B.S.; Orlandi, A.; Cervelli, V. Senescence in Adipose-Derived Stem Cells: Biological Mechanisms and Therapeutic Challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25; 8390. doi: 10.3390/ijms25158390
30. Alessio N, Acar MB, Demirsoy IH, et al. Obesity is associated with senescence of mesenchymal stromal cells derived from bone marrow, subcutaneous and visceral fat of young mice. *Aging (Albany NY).* 2020;12(12):12609-12621. doi: 10.18632/aging.103606.
31. Widjaja SS, Rusdiana R, Helvi TM, Simanullang RH, Jayalie VF, Amelia R, Arisa J. Finding a Link between Obesity and Senescence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2024;53(1):12-22. doi: 10.18502/ijph.v53i1.14679
32. Zhou S, Greenberger JS, Epperly MW, et al. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. *Aging Cell.* 2008;7(3):335-343. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00377.x.
33. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science.* 2015;350(6265):1193-1198. doi: 10.1126/science.aab3389.
34. Yu JM, Wu X, Gimble JM, et al. Age-related changes in mesenchymal stem cells derived from rhesus macaque bone marrow. *Aging Cell.* 2011;10(1):66-79. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00646.x.
35. Lee BC, Yu KR. Impact of mesenchymal stem cell senescence on inflammaging. *BMB Rep.* 2020;53(2):65-73. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.291.
36. 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.
37. Wan YCE, Dufau J, Spalding KL. Local and systemic impact of adipocyte senescence associated secretory profile. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research.* 2024;37:100547. doi: 10.1016/j.coemr.2024.100547.
38. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol.* 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.
39. Wang B, Han J, Elisseeff J, Demaris M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(12):834-856. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.
40. Oduro PK, Zheng X, Wei X, et al. The cGAS-STING signaling in cardiovascular and metabolic diseases: Future novel target option for pharmacotherapy. *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(1):50-75. doi: 10.1016/j.apsb.2021.05.011.
41. Laberge RM, Sun Y, Orjalo AV, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol.* 2015;17(8):1049-1061. doi: 10.1038/ncb3195.
42. Alenezi SA, Khan R, Snell L, Aboeldalyl S, Amer S. The Role of NLRP3 Inflammasome in Obesity and PCOS-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10976. doi: 10.3390/ijms241310976.
43. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.
44. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* 2008;49(7):1562-1568. doi: 10.1194/jlr.M800019-JLR200.
45. Vera KFH, Hemakumar C, Bilachi RS, et al. Macrophage phenotypic switch and obesity-associated metabolic risk: mechanisms and targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2025;2025:6710641. doi: 10.1155/omcl/6710641.
46. Li X, Ren Y, Chang K, et al. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1153915. doi: 10.3389/fimmu.2023.1153915.
47. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(9):553-565. doi: 10.1038/nri.2016.70.
48. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity. *Cell.* 2017;171(2):372-384. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.035.
49. Kumar M, Yan P, Kuchel GA, Xu M. Cellular senescence as a targetable risk factor for cardiovascular diseases: therapeutic implications. *JACC Basic Transl Sci.* 2024;9(4):522-534. doi: 10.1016/j.jacmts.2023.12.003.
50. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1494-1505. doi: 10.1172/JCI26498.
51. Zhang, M., Wang, J., et al. (2024). "Emerging Landscape of Mesenchymal Stem Cell Senescence Mechanisms and Implications on Therapeutic Strategies". *ACS Pharmacology & Translational Science.* 2024; 7(8); 2315–2336. Doi: 10.1021/acspsci.4c00284
52. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. *J Transl Med.* 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.

53. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. *J Transl Med.* 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.
54. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine.* 2019;47:446-456. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069.
55. Safaei S, Sohrabi S, Zahmatkesh P, et al. Exosomes in aging and age-related disorders: mechanisms, therapeutic potentials, and challenges. *J Transl Med.* 2025;23(1):423. doi: 10.1186/s12967-025-07379-1.
56. Calila H, Balasescu E, Nedelcu RI, Ion DA. Endothelial dysfunction as a key link between cardiovascular disease and frailty: a systematic review. *J Clin Med.* 2024;13(9):2686. doi: 10.3390/jcm13092686.
57. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1149-1160. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00994-x.
58. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol.* 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.
59. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.
60. Donato, A. J., Morgan, R. G., Walker, A. E., & Lesniewski, L. A. "Vascular Aging: From Mechanisms to Interventions". *GeroScience* 2022; 44(3), 1215–1242. DOI: 10.1007/s11357-022-00566-5
61. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. *Circ Res.* 2016;118(6):1021-1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
62. Pan W, Jie W, Huang H. Vascular calcification: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *MedComm.*(2020). 2023;4(1):e200. doi: 10.1002/mco2.200.
63. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1285-1342. doi: 10.1152/physrev.00012.2007.
64. Wang B, Jiang T, Qi Y, et al. AGE-RAGE Axis and Cardiovascular Diseases: Pathophysiologic Mechanisms and Prospects for Clinical Applications. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024. doi: 10.1007/s10557-024-07639-0.
65. Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature.* 2016;530(7589):184-189. doi: 10.1038/nature16932.
66. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. *eLife.* 2020;9:e54870. doi: 10.7554/eLife.54870.
67. Kumar M, Yan P, Kuchel GA, Xu M. Cellular senescence as a targetable risk factor for cardiovascular diseases: therapeutic implications. *JACC Basic Transl Sci.* 2024;9(4):522-534. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.12.003.
68. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Мануян М.А., Хунхинова С.А., Солонская Е.И., Руденко В.В., Фальковская А.Ю. Сосудистое старение: роль артериальной гипертензии, ожирения и метавоспаления. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;30(6):553–561. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2474>
69. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. *J Transl Med.* 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.
70. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine.* 2019;47:446-456. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069.
71. Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med.* 2020;288(5):518-536. doi: 10.1111/joim.13141.
72. Bitto A, Ito TK, Pineda VV, et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *eLife.* 2016;5:e16351. doi: 10.7554/eLife.16351.
73. Moiseeva O, Deschênes-Simard X, St-Germain E, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF-κB activation. *Aging Cell.* 2013;12(3):489-498. doi: 10.1111/accel.12075.
74. Arabpour M, Saghadzadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;62:1-9. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107823.
75. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):673-683. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2.
76. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):513-537. doi: 10.1038/s41574-018-0062-9.
77. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.

REFERENCES

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Ruperez C, Madeo F, de Cabo R, et al. Obesity accelerates cardiovascular ageing. *Eur Heart J.* 2024;46(23):2161-2185. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf216.
3. Tam BT, Morais JA, Santosa S. Obesity and ageing: two sides of the same coin. *Obes Rev.* 2020;21(4):e12991. doi: 10.1111/obr.12991.
4. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
5. Horvath S, Erhart W, Brosch M, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(43):15538-15543. doi: 10.1073/pnas.1412759111.
6. Hu L, Li J, Tang Z, et al. How does biological age acceleration mediate the associations of obesity with cardiovascular disease? Evidence from international multi-cohort studies. *BMC Med.* 2024;23:189. doi: 10.1186/s12933-025-02770-0.
7. Xu C, Qiu Z, Guo Q, et al. The role of cellular senescence in cardiovascular disease. *Cell Death Discov.* 2025;11:431. doi: 10.1038/s41420-025-02720-5.
8. 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.
9. Wang B, Han J, Elisseeff J, Demaris M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(12):834-856. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.
10. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.
11. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
12. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.
13. Lee BC, Yu KR. Impact of mesenchymal stem cell senescence on inflammaging. *BMB Rep.* 2020;53(2):65-73. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.291.

14. Alessio N, Acar MB, Demirsoy IH, et al. Obesity is associated with senescence of mesenchymal stromal cells derived from bone marrow, subcutaneous and visceral fat of young mice. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):12609-12621. doi: 10.18632/aging.103606.
15. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.
16. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol*. 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.
17. Wang YB, Li T, Wang FY, et al. The Dual Role of Cellular Senescence in Macrophages. *Int J Biol Sci*. 2025;21:632-649. doi: 10.7150/ijbs.104404.
18. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-184. doi: 10.1172/JCI29881.
19. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.
20. Chen Y, Yang L, Li X. Advances in Mesenchymal stem cells regulating macrophage polarization and treatment of sepsis-induced liver injury. *Front Immunol*. 2023;14:1238972. doi: 10.3389/fimmu.2023.1238972.
21. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ Res*. 2018;123(7):825-848. doi: 10.1161/circresaha.118.312563.
22. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(4):549-574. doi: 10.1007/s00018-013-1349-6.
23. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):2022-2035. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.002.
24. Ren J, Wu NN, Wang S, et al. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiol Rev*. 2021;101(4):1745-1807. doi: 10.1152/physrev.00030.2020.
25. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):132-140. doi: 10.1097/XEB.0000000000000055.
26. Abdellatif M, Dadam MN, Vu NT, et al. A step-by-step guide for conducting an umbrella review. *BMC Med Res Methodol*. 2025;25(1):215. doi: 10.1186/s41182-025-00764-y.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
28. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
29. Foti, R.; Storti, G.; Palmesano, M.; Scioli, M.G.; Fiorelli, E.; Terriaca, S.; Cervelli, G.; Kim, B.S.; Orlandi, A.; Cervelli, V. Senescence in Adipose-Derived Stem Cells: Biological Mechanisms and Therapeutic Challenges. *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25; 8390. doi: 10.3390/ijms25158390
30. Alessio N, Acar MB, Demirsoy IH, et al. Obesity is associated with senescence of mesenchymal stromal cells derived from bone marrow, subcutaneous and visceral fat of young mice. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):12609-12621. doi: 10.18632/aging.103606.
31. Widjaja SS, Rusdiana R, Helvi TM, Simanullang RH, Jayalie VF, Amelia R, Arisa J. Finding a Link between Obesity and Senescence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2024;53(1):12-22. doi: 10.18502/ijph.v53i1.14679
32. Zhou S, Greenberger JS, Epperly MW, et al. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. *Aging Cell*. 2008;7(3):335-343. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00377.x.
33. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015;350(6265):1193-1198. doi: 10.1126/science.aab3389.
34. Yu JM, Wu X, Gimble JM, et al. Age-related changes in mesenchymal stem cells derived from rhesus macaque bone marrow. *Aging Cell*. 2011;10(1):66-79. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00646.x.
35. Lee BC, Yu KR. Impact of mesenchymal stem cell senescence on inflammaging. *BMB Rep*. 2020;53(2):65-73. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.291.
36. 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.
37. Wan YCE, Dufau J, Spalding KL. Local and systemic impact of adipocyte senescence associated secretory profile. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2024;37:100547. doi: 10.1016/j.coemr.2024.100547.
38. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol*. 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.
39. Wang B, Han J, Elisseeff J, Demaris M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25(12):834-856. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.
40. Oduro PK, Zheng X, Wei X, et al. The cGAS-STING signaling in cardiovascular and metabolic diseases: Future novel target option for pharmacotherapy. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(1):50-75. doi: 10.1016/j.apsb.2021.05.011.
41. Laberge RM, Sun Y, Orjalo AV, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol*. 2015;17(8):1049-1061. doi: 10.1038/ncb3195.
42. Alenezi SA, Khan R, Snell L, Aboeldalyl S, Amer S. The Role of NLRP3 Inflammasome in Obesity and PCOS-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10976. doi: 10.3390/ijms241310976.
43. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.
44. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res*. 2008;49(7):1562-1568. doi: 10.1194/jlr.M800019-JLR200.
45. Vera KFH, Hemakumar C, Bilachi RS, et al. Macrophage phenotypic switch and obesity-associated metabolic risk: mechanisms and targets. *Oxid Med Cell Longev*. 2025;2025:6710641. doi: 10.1155/omcl/6710641.
46. Li X, Ren Y, Chang K, et al. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1153915. doi: 10.3389/fimmu.2023.1153915.
47. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(9):553-565. doi: 10.1038/nri.2016.70.
48. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity. *Cell*. 2017;171(2):372-384. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.035.
49. Kumar M, Yan P, Kuchel GA, Xu M. Cellular senescence as a targetable risk factor for cardiovascular diseases: therapeutic implications. *JACC Basic Transl Sci*. 2024;9(4):522-534. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.12.003.
50. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-1505. doi: 10.1172/JCI26498.
51. Zhang, M., Wang, J., et al. (2024). "Emerging Landscape of Mesenchymal Stem Cell Senescence Mechanisms and Implications on Therapeutic Strategies". *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2024; 7(8); 2315–2336. Doi: 10.1021/acspsci.4c00284
52. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. *J Transl Med*. 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.
53. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. *J Transl Med*. 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.

54. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019;47:446-456. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069.
55. Safaei S, Sohrabi S, Zahmatkesh P, et al. Exosomes in aging and age-related disorders: mechanisms, therapeutic potentials, and challenges. *J Transl Med*. 2025;23(1):423. doi: 10.1186/s12967-025-07379-1.
56. Calila H, Balasescu E, Nedelcu RI, Ion DA. Endothelial dysfunction as a key link between cardiovascular disease and frailty: a systematic review. *J Clin Med*. 2024;13(9):2686. doi: 10.3390/jcm13092686.
57. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1149-1160. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00994-x.
58. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol*. 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.
59. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.
60. Donato, A. J., Morgan, R. G., Walker, A. E., & Lesniewski, L. A. "Vascular Aging: From Mechanisms to Interventions". *GeroScience* 2022; 44(3), 1215–1242. DOI: 10.1007/s11357-022-00566-5
61. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. *Circ Res*. 2016;118(6):1021-1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
62. Pan W, Jie W, Huang H. Vascular calcification: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *MedComm*.(2020). 2023;4(1):e200. doi: 10.1002/mco2.200.
63. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1285-1342. doi: 10.1152/physrev.00012.2007.
64. Wang B, Jiang T, Qi Y, et al. AGE-RAGE Axis and Cardiovascular Diseases: Pathophysiologic Mechanisms and Prospects for Clinical Applications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024. doi: 10.1007/s10557-024-07639-0.
65. Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 2016;530(7589):184-189. doi: 10.1038/nature16932.
66. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. *eLife*. 2020;9:e54870. doi: 10.7554/eLife.54870.
67. Kumar M, Yan P, Kuchel GA, Xu M. Cellular senescence as a targetable risk factor for cardiovascular diseases: therapeutic implications. *JACC Basic Transl Sci*. 2024;9(4):522-534. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.12.003.
68. Zyubanov I.V., Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Khunkhinova S.A., Solonskaya E.I., Rudenko V.V., Falkovskaya A.Yu. Vascular aging: the role of hypertension, obesity and meta-inflammation. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2024;30(6):553–561. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2474>.
69. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. *J Transl Med*. 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.
70. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019;47:446-456. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069.
71. Kirkland JL, Tchkonina T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med*. 2020;288(5):518-536. doi: 10.1111/joim.13141.
72. Bitto A, Ito TK, Pineda VV, et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *eLife*. 2016;5:e16351. doi: 10.7554/eLife.16351.
73. Moiseeva O, Deschênes-Simard X, St-Germain E, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF-κB activation. *Aging Cell*. 2013;12(3):489-498. doi: 10.1111/accel.12075.
74. Arabpour M, Saghazadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;62:1-9. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107823.
75. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):673-683. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2.
76. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513-537. doi: 10.1038/s41574-018-0062-9.
77. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.

Для цитирования: Лямина С.В., Калиш С.В., Кожевникова Е.О., Лямина Н.П. Преждевременное сердечно-сосудистое старение у пациентов с ожирением: от клеточного сенесценса макрофагов и мезенхимальных стромальных клеток к клинической манифестации (обзор обзоров). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2026;15(2): 122-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-122-137

To cite: Lyamina S.V., Kalish S.V., Kozhevnikova E.O., Lyamina N.P. Premature cardiovascular aging in patients with obesity: from cellular senescence of macrophages and mesenchymal stromal cells to clinical manifestation (review of reviews). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2026;15(2): 122-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-122-137