

УДК 576.535

## **РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОЦЕССАХ РЕДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ТРАНСДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЗРЕЛЫХ АДИПОЦИТОВ В КУЛЬТУРАХ IN VITRO**

Костюк Н.В., Белякова М.Б., Черноруцкий М.В., Лещенко Д.В.

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

*Резюме:* В работе представлены результаты изучения in vitro влияния метаболических факторов на процессы редифференцировки и трансдифференцировки предварительно дедифференцированных зрелых адипоцитов. Установлено, что обеднение питательной среды переводит зрелые адипоциты в мультипотентное состояние. При последующей редифференцировке и трансдифференцировке метаболические факторы (глюкоза и фосфат) оказываются более важными, нежели системные организменные регуляторы.

*Ключевые слова:* регенеративная медицина, дедифференцированные зрелые адипоциты, редифференцировка и трансдифференцировка клеток.

## **THE ROLE OF METABOLIC FACTORS IN THE PROCESSES OF REDIFFERENTIATION AND TRANSDIFFERENTIATION OF MATURE ADIPOCYTES IN CULTURES IN VITRO**

Kostiuk N.V., Belyakova M.B., Chernorutskiy M.V.,

Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

*Abstract:* The paper presents the results of an in vitro study of the influence of metabolic factors on the processes of redifferentiation and transdifferentiation of pre-dedifferentiated mature adipocytes. It has been established that depletion of the nutrient medium transfers mature adipocytes to a multipotent state. During succeeding redifferentiation and transdifferentiation, metabolic factors (glucose and phosphate) are more important than systemic organism regulators.

*Keywords:* regenerative medicine, dedifferentiated fat cells, redifferentiation, transdifferentiation.

**Введение.** Перспективным источником мультипотентных клеток для разных направлений регенеративной медицины могли бы стать дедифференцированные зрелые адипоциты, потенциальные запасы которых в организме практически неограниченны [2]. Однако механизмы и факторы, управляющие дифференцировочным статусом клеток, а также сменой направления дифференцировки остаются мало изученными. Превращение первичных зрелых адипоцитов в дедифференцированные фибробластоподобные клетки производится различными методиками, общими условиями которых является применение бедных сред и сывороток взрослых животных [3].

Ожидаемо, что возвращение к зрелому состоянию, как и трансдифференцировка клеток также должны зависеть от доступности ключевых метаболитов.

**Целью** данной работы являлось изучение влияния ряда метаболических факторов на процессы редифференцировки и трансдифференцировки в остеогенном направлении предварительно дедифференцированных зрелых адипоцитов.

**Материалы и методы.** Зрелые адипоциты, выделенные из жировой ткани крыс, выдерживали в потолочной культуре до их перехода в фибробластоподобную форму и последующей пролиферации [1]. Дальнейшее культивирование вели в среде Игла в модификации Дульбеко (DMEM) с применением 10 % бычьей сыворотки с добавками традиционно используемым для адипогенной и остеогенной дифференцировки. В контрольные культуры дополнительно вносили смеси индукторов (инсулин, дексаметазон, изобутилметилксантин). Адипогенную дифференцировку подтверждали окрашиванием жировых капель липофильным красителем Oil Red; индукцию остеогенной дифференцировки доказывали окрашиванием ализариновым красным.

**Результаты исследований.** В среде DMEM с высокой глюкозой (25 мМ) повторная адипогенная дифференцировка происходила массово даже в отсутствии инсулина. По мере уменьшения вносимой глюкозы доля клеток, накапливающих жировые капли, закономерно снижалась. Наконец, в среде с низкой глюкозой (5,5 мМ) в клеточной культуре процессы редифференцировки полностью останавливались, уступая место апоптозу. Зависимость остеогенной дифференцировки от уровня глюкозы носила обратный характер, указывая на ее корепрессорную роль. В условиях углеводного дефицита вероятным фактором выживания и остеогенной индукции служил глицерофосфат, причем внесение в среду дексаметазона лишь незначительно увеличивало количество образующихся в популяции остеоцитов. Показано, что минеральный компонент (фосфат) служил пусковым для остеогенной дифференцировки только в бедных средах, не играя значимой роли в средах с высокой глюкозой. Концентрация растворимого кальция и активность щелочной фосфатазы менялись согласовано.

**Заключение.** Таким образом, обеднение среды переводит адипоциты в мультипотентное состояние. На этапе дифференцировки метаболические факторы (глюкоза и фосфат) оказываются более важными, нежели системные организменные регуляторы (в частности гормоны). Механизмы действия метаболических факторов могут быть связаны с индукцией процесса дифференцировки непосредственно или через собственные метаболиты, а также с переключением локальных сигнальных систем.

## Список литературы

1. Костюк Н.В., Белякова М.Б., Миняв М.В. и др. Сравнение дифференцировки первичных адипоцитов и адипоцитов, полученных индукцией мезенхимных стромальных клеток жировой ткани // Технологии живых систем. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 12–20.
2. Liang Z., He Y., Tang H. et al. Dedifferentiated fat cells: current applications and future directions in regenerative medicine // Stem Cell Research and Therapy. – 2023 – V. 14, N 1. doi: 10.1186/s13287-023-03399-0.
3. Shah M., George R.L., Evancho-Chapman M. M. et al. Current challenges in dedifferentiated fat cells research // Organogenesis. – 2016. – V. 12, № 3. – P. 119–127. doi: 10.1080/15476278.2016.1197461.