

АДАПТАЦИОННАЯ САМОЗАЩИТА ЗРЕЛЫХ КЛЕТОК ОТ ПОВРЕЖДЕНИЙ БАЗИРУЕТСЯ НА ЭФФЕКТЕ ВАРБУРГА, ДЕ-ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ КЛЕТОК И ИХ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИБЕЛИ

© 2024 г. П.М. Шварцбург*, #

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Институтская ул., 3, Пущино Московской области, 142290, Россия
#E-mail: P.Schwartzburg@rambler.ru

Поступила в редакцию 12.03.2024 г.
После доработки 16.07.2024 г.
Принята к публикации 17.07.2024 г.

Анализируется гипотеза о сохранившейся способности разных специализированных клеток млекопитающих защитить себя от летальных повреждений, используя защитный, атавистический механизм клеточной де-дифференцировки. Развитие такой защиты сопровождается переходом дифференцированных клеток от митохондриального, кислород-зависимого типа метаболизма на восстановительный, кислород-независимый метаболизм (называемый эффектом Варбурга). Этот переход позволяет повысить порог клеточной устойчивости к гибели от гипоксии, а также может индуцировать появление фетальных маркеров, характерных для клеточной де-дифференцировки. На примере развития двух патологий (сердечной недостаточности и диабета 2 типа), в данной работе представлены данные, подтверждающие существование такого механизма и пути его возможной коррекции.

Ключевые слова: эффект Варбурга, де-дифференцировка, самозащита клеток.

DOI: 10.31857/S0006302924040105, **EDN:** NGMOIR

*Посвящается памяти профессора
Марии Николаевны Кондрашовой,
создавшей метод тестирования
эффекта Варбурга в одиночных клетках.*

В течение всей жизни организму и его клеткам приходится приспосабливаться к непрерывно меняющимся условиям среды. С этой точки зрения вся жизнь — постоянная адаптация, приспособление, а все изменения в организме — приспособительные. Однако при этом организм поддерживает постоянство внутренней среды (гомеостаз) и сохраняет выживаемость и функциональную активность многих его специализированных клеток. Как же адаптируются разные клетки к действию многочисленных, постоянно меняющихся факторов? Как сохраняют необходимое для жизни относительное постоянство внутренней среды? В процессе эволюции развивались различные пути и способы адаптации. Один из путей адаптации — это отсутствие реакции клеток (например, к некоторым видам микробов). Однако к большинству повреждающих факторов клетки могут приспособляться при помощи защитных реак-

ций на эти раздражители. Такой ответ организма может быть активным, ликвидирующим действие раздражителя. Другой защитный ответ — это мобилизация эндогенных стволовых клеток с целью репарации клеточных повреждений; или временная приостановка функционирования специализированных клеток (де-дифференцировка), путем перевода их на энергосберегающий режим работы, обычно характерный для незрелых эмбриональных клеток. Такие клетки способны выживать при недостатке кислорода и питания, т.е. в неблагоприятных условиях внешней среды. Предполагается, что такой механизм активируется, если локальные стволовые клетки повреждены и не могут участвовать в восстановлении повреждений [1]. Как осуществляется метаболическая саморегуляция де-дифференцированных клеток и к каким последствиям для организма она может привести?

ЭФФЕКТ ВАРБУРГА, ДЕ-ДИФФЕРЕНЦИРОВКА – ЗАЩИТНЫЙ ОТВЕТ КЛЕТОК НА ПОВРЕЖДЕНИЯ

Автоматическое регулирование постоянства внутренней среды и энергоснабжения зрелых органов осуществляется, главным образом, с помощью митохондрий. Именно митохондрии являются центром метаболической интеграции, контролирующим тесную взаимосвязь между уровнем энергоснабжения клеток, необходимым для выполнения специфических функций зрелых клеток, и их устойчивостью к гибели от гипоксии. Однако такую способность приобретают лишь митохондрии дифференцированных клеток взрослого организма. К таким долгоживущим клеткам прежде всего относятся кардиомиоциты, нейроны и бета-клетки поджелудочной железы. Важно отметить, что в период своего эмбрионального развития эти же клетки, будучи незрелыми, поддерживают свой энергетический гомеостаз за счет гликолиза и обладают относительной устойчивостью к гипоксии. Гликолиз также активирован и в агрессивных, низкодифференцированных раковых клетках, которые способны выживать даже в условиях аноксии и при этом сохраняют устойчивость к повреждающему действию химиотерапии, радиации и ультрафиолетового света [2]. Парадоксально, но в этих незрелых клетках гликолиз также активирован и в присутствии кислорода, что сопровождается превращением глюкозы в лактат и его секрецией во внеклеточную среду. Поэтому такой тип гликолиза был назван «oxygen-independent glycolysis» («aerobic glycolysis» или «pseudohypoxia»). Этот эффект был впервые открыт более 100 лет тому назад О. Варбургом при изучении агрессивных раковых клеток и поэтому он ранее рассматривался как основной «маркер рака» и широко известен как «эффект Варбурга» [3]. Уже позднее было установлено, что эффект Варбурга не характерен для высокодифференцированных и доброкачественных опухолей [4] и поэтому, может рассматриваться лишь как маркер агрессивности и устойчивости раковых клеток. Более того, эффект Варбурга был обнаружен и в различных нормальных, узкоспециализированных клетках, сопровождающих развитие таких патологий как сердечная недостаточность [5], диабет [6], синдром Дауна [7], атеросклероз [8] и ряд других заболеваний. Тот факт, что эффект Варбурга индуцируется в исходно высокоспециализированных клетках при развитии самых разных патологий, позволяет предположить, что переход дифференцированных клеток с окислительным типом энергоснабжения на кислород-независимый метаболизм, отражает общий самозащитный ответ клеток на повреждение. В результате такого временного перехода клетки с эффектом Варбурга хотя и утрачивают временно свою специфическую функци-

ональную активность, но приобретают способность выживать в неблагоприятных условиях. Такая повышенная выживаемость клеток достигается благодаря метаболическим изменениям, запускаемым эффектом Варбурга, в частности созданием вокруг клеток защитной среды с высоким уровнем лактата, который поддерживает повышенную клеточную устойчивость к апоптозу [9]. Эффект Варбурга также индуцирует антиоксидантную защиту клеток, стимулируя синтез глутатиона [10] и поддерживая повышенный уровень восстановленного NAD(P)H [2]. Такой тип метаболизма создает благоприятные условия для синтеза липидов и их аккумуляции в форме липидных гранул, поддерживающих пролиферацию и репарацию клеток [11]. Иными словами, от негативного действия разных повреждений, дифференцированные клетки могут защитить себя торможением функциональной активности и повышением устойчивости к окислительному стрессу и гипоксии.

ЭФФЕКТ ВАРБУРГА, КЛЕТОЧНАЯ ДЕ-ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Взрослое сердце долго считали полностью дифференцированным органом, рост и восстановление которого полностью зависит от генетики и метаболического состояния, исходно заложенных до рождения кардио-миоцитов. Однако работы последнего десятилетия показали, что в ответ на повреждения даже зрелые кардиомиоциты могут активировать эффект Варбурга не только для своего выживания и пролиферации, но и, возможно, для репарации сердечной ткани [12]. При этом важно отметить, что незрелые кардиомиоциты эмбриона постоянно используют эффект Варбурга для своего выживания и пролиферации. После рождения плода и его дальнейшего развития зрелые кардиомиоциты переходят на митохондриальный тип метаболизма и утрачивают способность к пролиферации, регенерации, а также устойчивость к гипоксии. Однако в ответ на кратковременную ишемию зрелые кардиомиоциты могут отвечать де-дифференцировкой, в них реактивируется эффект Варбурга, наблюдается экспрессия фетальных маркеров, повышается порог устойчивости к повреждающему действию острой гипоксии [13], в частности, благодаря активации анти-апоптозного пути [14]. В данной ситуации эффект Варбурга ведет себя как «двуликий Янус»: с одной стороны, повышает порог устойчивости де-дифференцированных кардиомиоцитов, к повреждающему действию ишемии [15]; а с другой стороны – снижает сократительную активность сердечной мышцы, что повышает риск развития хронической сердечной недостаточности. Возможен ли полный или ча-

стичный возврат де-дифференцированных кардиомиоцитов в исходное функционально активное состояние, по аналогии с тем, как это происходит у животных, сохранивших способность к регенерации? Известно, что в организмах, способных к регенерации, кардиомиоциты переходят из своего дифференцированного состояния в менее зрелое состояние (т.е. де-дифференцируются), что позволяет происходить пролиферации и регенерации. Важно отметить, что стимуляция де-дифференцировки кардиомиоцитов у взрослого человека способствует функциональному и морфологическому улучшению работы сердечной мышцы после инфаркта миокарда [13], что подчеркивает важность механизма де-дифференцировки как адаптационной, защитной реакции в восстановлении работы сердца.

ЭФФЕКТ ВАРБУРГА, КЛЕТОЧНАЯ ДЕ-ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И ДИАБЕТ

Сахарный диабет – это хроническое эндокринное заболевание, характеризующееся повышением содержания глюкозы в крови и нарушением работы поджелудочной железы и ее гормонов, в частности, инсулина. Установлено, что инсулин синтезируется зрелыми β -клетками поджелудочной железы, где он упаковывается в гранулы и секретируется в кровь, что стимулирует утилизацию глюкозы мышечными и жировыми клетками и в итоге приводит к снижению уровня глюкозы в крови. В процессе эмбриогенеза зрелые β -клетки поджелудочной железы происходят из эмбриональных стволовых клеток в результате сложного клеточного процесса, называемого дифференцировкой. Интересно, что клеточная дифференцировка не является однонаправленным процессом. Все больше данных свидетельствует о том, что при определенных стрессовых состояниях (таких как гипергликемия, воспаление, ацидоз) зрелые β -клетки могут в различной степени терять свой дифференцированный фенотип и клеточную идентичность и регрессировать в менее дифференцированное, фетально-подобное состояние [16]. Это состояние называется де-дифференцировкой, его рассматривают как важный фактор, способствующий потере функциональной массы β -клеток при сахарном диабете. Де-дифференцировка β -клеток сопровождается: 1) подавлением активности генов, контролирующих ключевые факторы созревания, секреции инсулина и метаболизма глюкозы; 2) усилением активности генов незрелых клеток-предшественников, способствуя их выживанию в неблагоприятных условиях [17]. Такие де-дифференцированные β -клетки обладают сниженной секрецией инсулина, достаточной для повышения уровня глюкозы в крови [18]. Такая гипергликемическая ситуация, если ее не контролировать, снижает в

зрелых β -клетках уровень окисленного никотинамидинуклеотида (NAD) и приводит к перепроизводству его восстановленной формы (NADH), тем самым создавая окислительно-восстановительный дисбаланс NADH/NAD [19], повышающий клеточную выживаемость, но содействующий переходу на кислород-независимый тип метаболизма, т.е. эффект Варбурга [20]. Важно отметить, что такой NADH/NAD-дисбаланс может также вызвать метаболический стресс, часто наблюдаемый уже в период, предшествующий развитию диабета [21]. Иными словами, псевдогипоксия смещает метаболизм в дифференцированных β -клетках с митохондриального окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз, характерный для эмбриональных и де-дифференцированных β -клеток [20]. В зависимости от потребности организма именно митохондрии в нормальных зрелых β -клетках вырабатывают энергию, необходимую для поддержания синтеза и секреции инсулина [18]. Попадая в неблагоприятные условия среды, зрелые β -клетки вынуждены приостановить работу митохондрий и перейти на кислород-независимый тип метаболизма, характерный для незрелых β -клеток. С одной стороны, такой переход помогает незрелым β -клеткам выжить и сохранить потенциальную способность к созреванию (без значительной потери популяции β -клеток в поджелудочной железе). С другой стороны, этот результат достигается ценой снижения секреции инсулина в кровь, что повышает риск развития хронической инсулиновой недостаточности, гипергликемии, если своевременно не произойдет повторное «созревание» де-дифференцированных β -клеток.

Остается открытым вопрос, возможен ли возврат де-дифференцированных β -клеток в исходное дифференцированное состояние? На разных экспериментальных моделях диабета была выявлена четкая корреляция между прогрессией диабета и увеличением активности альдегиддегидрогеназы (aldehyde dehydrogenase 1 isoform A3 – ALHD1A3). Установлено, что ALHD1A3 – маркер де-дифференцированных β -клеток [21]. Генетическое и фармакологическое ингибирование ALHD1A3 фермента у мышей с диабетом сопровождалось увеличением секреции инсулина и снижением уровня глюкозы в крови, что можно рассматривать как частичное восстановление дифференцировки и функциональной активности в некоторых β -клетках при диабете [20]. Другой способ положительного воздействия на диабет – это ограничение калорий [23]. При таком воздействии у мышей с диабетом 2 типа экспрессы ALHD1A3 подавлялись, а уровень маркеров дифференцировки β -клеток, наоборот, повышался [24]. Такая диета представляется физиологически целесообразной, так как диабет 2 типа часто развивается на фоне избыточного питания,

а больные с такой формой диабета имеют лишний вес. Помимо ALHDIАЗ, был выявлен и другой маркер де-дифференцировки – гастрин, известный также как эмбриональный маркер поджелудочной железы. При исследовании больных с диабетом 2 типа было обнаружено, что β -клетки человека экспрессируют гастрин. При нормализации уровня глюкозы, в частности, с помощью нейропептидов, этот маркер незрелых клеток уже не обнаруживался, что позволило авторам предположить обратимое перепрограммирование де-дифференцированных клеток в более зрелые β -клетки [25].

ДЕ-ДИФФЕРЕНЦИРОВКА – АТАВИСТИЧЕСКИЙ ЗАЩИТНЫЙ ОТВЕТ КЛЕТОК НА НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ?

Эмбриологам хорошо известен процесс бластогенеза – возникновение нового организма из комплекса соматических клеток. Этот процесс распространен, в частности, среди низкоорганизованных беспозвоночных организмов, которые могут пребывать как в активных, так и в покоящихся стадиях своего развития. Покоящиеся бластогенные структуры возникают из различных тканей, общая черта которых – низкая степень дифференцированности составляющих их клеток. Как и агрессивные раковые опухоли, покоящиеся бластогенные структуры имеют более простое строение по сравнению с большинством других тканей организма, в котором они возникают [26]. К основным проявлениям де-дифференцировки в раковых опухолях следует отнести подавление аэробного обмена, переход на древний кислород-независимый путь окисления углеводов (эффект Варбурга), амeboидное движение раковых клеток и обретение ими способности переносить аноксию [2]. Клетки покоящихся стадий беспозвоночных обладают такими же свойствами, они также устойчивы к обезвоживанию и переохлаждению. Важно отметить, что именно де-дифференцировка обеспечивает жизнеспособность покоящихся стадий первичноводных беспозвоночных и асцидий в неблагоприятных условиях, а при переходе из активного в покоящееся состояние де-дифференцированные клетки как бы «омолаживаются», в то время как малоустойчивые к вредным факторам среды высокодифференцированные клетки распадаются, а их продукты распада индуцируют де-дифференцировку [26]. В попытке повысить свою выживаемость в неблагоприятных условиях среды, современные позвоночные организмы также сохранили способность к переходу своих высокоспециализированных клеток в де-дифференцированное, эмбрионально-подобное состояние. Остается открытым вопрос: какие сигнальные молекулы,

образующиеся при гибели высокочувствительных клеток, способны вызывать де-дифференцировку? Среди претендентов на эту роль особое внимание заслуживают простагландины (известные сигнальные липидные молекулы), которые могут образовываться при утилизации макрофагами погибающих апоптотных клеток [27]. Важно отметить, что простагландины E2 также способны вызывать де-дифференцировку, в частности в малых мышечных клетках [28]. При этом простагландины E2 обладают способностью «запускать» репарацию и регенерацию в разных высокоспециализированных органах, в частности, таких как сердце, кожа, почки и другие органы [29].

О ДВОЙСТВЕННОЙ РОЛИ ДЕ-ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯХ

Многоклеточные организмы используют разные адаптационные механизмы защиты от летальных повреждений, в частности, амфибии могут полностью регенерировать утраченный орган, используя механизм обратимого перехода «де-дифференцировки – ре-дифференцировки» клеток, тогда как многие животные и человек не обладают такой способностью. Хотя адаптация к повреждающим факторам осуществляется на разных уровнях систем организма, однако именно специализированные клетки млекопитающих частично сохранили потенциал отвечать клеточной де-дифференцировкой в ответ на повреждения, а также индуцировать эффект Варбурга, повышающий выживаемость таких клеток (рис. 1). Каков физиологический смысл такого ответа и каковы его последствия? Анализ вышеприведенных литературных данных подтверждает правомерность гипотезы о сохранении у специализированных клеток млекопитающих (таких, как кардиомиоциты и β -клетки поджелудочной железы) способности сохранить атавистический механизм де-дифференцировки, наблюдаемый у беспозвоночных организмов. Этот защитный механизм позволяет де-дифференцированным клеткам временно выжить в условиях хронической гипоксии и гипергликемии. Более того, при благоприятных условиях де-дифференцированные β -клетки смогли сами восстановить свои утраченные функции, например, восстановить секрецию инсулина в β -клетках [30]. Иными словами, де-дифференцированные β -клетки сохранили потенциальную способность к ре-дифференцировке и репарации повреждений, полученных при гипергликемии, т.е. к восстановлению специализированных функций, присущих зрелым β -клеткам. Остается открытым вопрос: способны ли де-дифференцированные кардиомиоциты к восстановлению своих утраченных функций? Известно, что сердце взрослых млекопитающих утратило

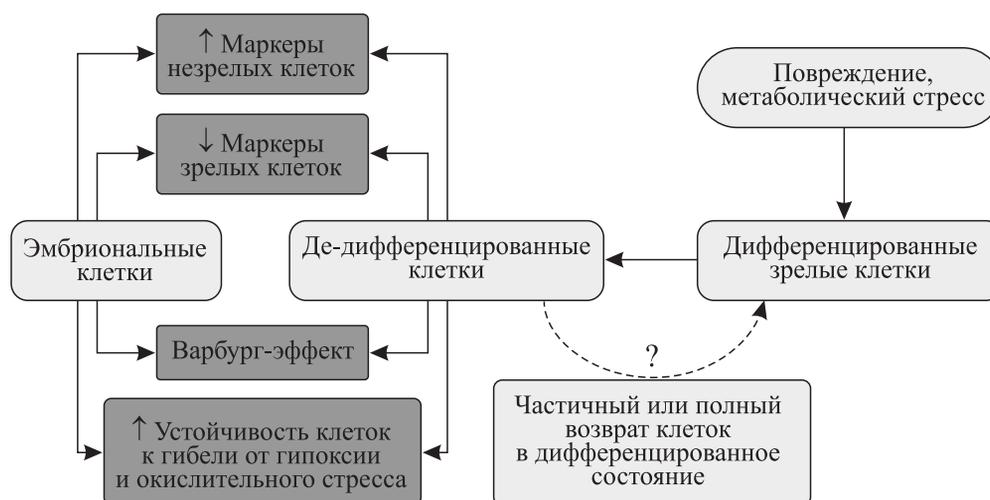


Рис. 1. В ответ на неблагоприятные условия микроокружения зрелые/дифференцированные клетки могут переходить в де-дифференцированное состояние, основные свойства которого присущи незрелым, эмбрионально-подобным клеткам.

способность к регенерации, тогда как сердце неонатальной мыши может регенерировать, но только в течение первой недели жизни. Был идентифицирован белок неонатального внеклеточного матрикса агрин (agrin), который отвечает за такую неонатальную регенерацию [31]. Тимозин- β 4 и протимозин- α также могут содействовать неонатальной регенерации, наблюдаемой в ответ на ишемические повреждения сердца взрослой мыши [32]. При этом тимозин- β 4 и протимозин- α относятся к тем белкам, которые максимально секретируются тимусом именно в неонатальный период развития. Эти наблюдения позволяют предположить, что для восстановления части утраченных тканеспецифических функций де-дифференцированные клетки используют другую программу

репарации, отличную от программы неонатальной регенерации, для активизации которой требуются особые метаболические условия и эмбриональные факторы, отсутствующие в зрелых тканях, что в итоге и блокирует процесс их восстановления. Основные различия между этими двумя программами суммированы в табл. 1, созданной на основе данных, представленных в работе [33]. Обращает на себя особое внимание тот факт, что, помимо отсутствия эмбриональных факторов в поврежденных зрелых тканях, в них также индуцируется воспалительный ответ, ответственный за накопление коллагена и образование рубца. Принято считать, что существуют две основные стадии воспаления: 1) цитотоксическая стадия воспаления, которая необходима

Таблица 1. Эмбриональные и зрелые ткани для восстановления раневых повреждений используют две разные программы, обладающие рядом специфических особенностей

№	Особенности восстановления раневых повреждений в эмбриональных тканях	Особенности восстановления раневых повреждений в зрелых тканях
1	Эмбриональные раны быстро закрываются благодаря сокращению и сборке актина	У взрослых животных, раны быстро закрываются благодаря свертыванию крови
2	Количество клеток воспаления минимально	Количество клеток воспаления увеличено
3	Низкий уровень хемотаксических сигналов, не обеспечивает мобилизации фибробластов и формирование коллагенового рубца	Высокий уровень хемотаксических сигналов, обеспечивает эффективную мобилизацию фибробластов и накопление коллагена
4	Отсутствие гранулярной ткани и отложений коллагена в форме рубца	Формирование гранулярной ткани – результат пролиферации фибробластов, синтеза коллагена и внеклеточного матрикса
5	Основные ростовые факторы (\downarrow TF β 1/2, \uparrow TGF β 3, \uparrow IGF-1, \uparrow PDGF, \uparrow гиалуроновая кислота [33])	Основные ростовые факторы (\uparrow TF β 1/2, \downarrow TGF β 3, \downarrow IGF-1, \uparrow PDGF, \downarrow гиалуроновая кислота [33])

чтобы ликвидировать инфекцию и очистить раневое повреждение; 2) стадия воспалительной репарации, которая важна, чтобы восстановить поврежденную ткань и завершить воспалительный ответ. Однако в случае развития хронического воспалительного ответа нарушается взаимоконтроль между этими стадиями [34], что приводит к накоплению факторов воспаления, которые сами могут функционировать как индукторы повреждения, способные как активировать эндогенные стволовые клетки [35], так и вызывать де-дифференцировку клеток. Как результат, повышается риск развития новообразований именно в этих локальных зонах [1]. Сходное состояние «незаживающей раны» может также вызывать конфликт между этими двумя программами, развивающимися в здоровых тканях, окружающих опухоль, и самой опухолью [33]. Хирурги знают, что «здоровую» ткань, окружающую опухоль, необходимо удалить, иначе не будет заживления операционного шва из-за хронического воспаления. Таким образом, состояние де-дифференцировки может вызывать как положительные последствия, содействуя репарации поврежденных тканей, так и негативные последствия, если отсутствуют факторы и метаболические условия, без которых программа репарации не может быть выполнена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время накопилась немало данных о том, что традиционный взгляд на клеточную дифференцировку как на однонаправленный и необратимый путь не всегда верен, так как многие дифференцированные клетки обладают пластичностью и сохранили атавистическую способность к де-дифференцировке, как часть самозащитной реакции органа на повреждение. При этом де-дифференцированные клетки приобретают устойчивость к повреждениям благодаря переходу из окислительного на восстановительный тип метаболизма (эффект Варбурга), что позволяет им выжить в неблагоприятных условиях. Приобретенные де-дифференцированными клетками свойства характерны также и для эмбриональных клеток (рис. 1), которые могут эффективно дифференцироваться в эмбриональных условиях, участвуя в неонатальной регенерации в отсутствие воспалительного ответа. Такой тип регенерации не наблюдается в высокодифференцированных тканях взрослых организмов, которые используют другую стратегию восстановления повреждений, где воспаление играет важную роль (табл. 1) и де-дифференцированные клетки вынуждены находиться в зоне локального воспаления. Какова судьба этих клеток, могут ли они редифференцироваться, находясь в условиях воспаления зрелых тканей, или, напротив, этот про-

цесс заблокирован, так как воспаление индуцирует де-дифференцировку? Какие эндогенные факторы контролируют эти процессы? Пока нет ответов на эти вопросы. Несмотря на большие пробелы в наших знаниях, мы имеем ряд фактов, из которых начинает складываться общая картина путей самозащиты дифференцированных органов и клеток от повреждений *in vivo*. Поэтому изучение роли этого защитного механизма должно дать в будущем новые возможности для лучшего понимания и лечения разных заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания собственных исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guo Y., Wu W., Yang X., and Fu X. Dedifferentiation and *in vivo* reprogramming of committed cells in wound repair (Review). *Mol. Med. Reports*, **26** (6), 369 (2020). DOI: 10.3892/mmr.2022.12886
2. Schwartsburd P. M. and Aslanidi K. B. Hypoxic cancer cells protect themselves against damage: Search for a single-cell indicator of this protective response. *Novel Approach in Cancer Study*, **7** (4), 000668 (2023). DOI: 1031031/NACS.2023.07.000668
3. Warburg O., Wind F., and Negelein E. The metabolism of tumours in the body. *J. Gen. Physiol.*, **8** (6), 519–530 (1927).
4. Riester M., Xu Q., Moreira A., Zheng J., Michor F., and Downey R. The Warburg effect: persistence of stem-cell metabolism in cancers as a failure of differentiation. *Ann. Oncol.*, **29** (1), 264–270 (2018). DOI: 10.1093/annonc/mdx645
5. Serio S., Pagiatakis C., Musolina E., Felicetta A. Carullo P., Frances J. L., Papa L., Rozzi G., Salvarani N., Miragoli M., Gornati R., Bernardini G., Condorelli G., and Papah R. Cardiac aging is promoted by pseudohypoxia increasing p300-induces glycolysis. *Circ. Res.*, **133** (8), 686–703 (2023). DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322676
6. Williamson J. R., Chang K., Frangos M., Hasan K. S., Ido Y., Kawamura T., Nyengaard J. R., van den Enden M., Kilo C., and Tilton R. G. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes*, **42** (6), 801–813 (1993). DOI: 10.2337/diab.42.6.801
7. Pecze L., Randi E. B., and Szabo C. Meta-analysis of metabolites involved in bioenergetic pathways reveals a pseudo-hypoxic state in Down syndrome. *Mol. Med.*, **26** (1), 102 (2020). DOI: 10.1186/s10020-020-00225-8

8. Salminen A., Kauppinen K., and Kaarniranta K. Hypoxia/ischemia active processing of amyloid precursor protein: impact of vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, **140** (4), 536–549 (2017). DOI: 10.1111/jnc.13932
9. Go S., Kramer T. T., Verhoeven A. J., Oude Elferink R. P. J., and Chang J.-Ch. The extracellular lactate-to-pyruvate ratio modulates the sensitivity to oxidative stress-induced apoptosis via the cytosolic NADH/NAD⁺ redox state. *Apoptosis*, **26** (1–2), 38–51 (2021). DOI: 10.1007/s10495-020-01648-8
10. Gwangwa A., Joubert A. M., and Visagise M. H. Crosstalk between Warburg effect, redox regulation and autophagia. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, **23**, 20 (2018). DOI: 10/1186/s11658-018-0088-y
11. Schwartzburd P. M. Lipid droplets: Could they be involved in cancer growth and cancer-microenvironment communication? *Cancer Commun. (London)*, **42** (2), 83–87 (2022). DOI: 10.1002/cac2.12257
12. Chen Z., Liu M., Li L., and Chen L. Involvement of the Warburg effect in non-tumour diseases processes. *J. Cell Physiol.*, **233** (4), 2839–2849 (2018). DOI: 10.1002/jcp.25998
13. Beisaw A. and Wu C.-C. Cardiomyocyte maturation and its reversal during cardiac regeneration. *Dev. Dynamic.*, **253** (1), 8–27 (2024). DOI: 10.1002/dvdy.557
14. Li X., Wu F., Gunther S., Looso M., Kuenne C., Zhang T., Wiesnet M., Klatt S., Zukunft S., Fleming I., Poschet G., Wietelmann A., Atzberger A., Potente M., Yuan X., and Braun T. Inhibition of fatty acid oxidation enables heart regeneration in adult mice. *Nature*, **622** (7983), 619–627 (2023). DOI: 10.1038/s41586-023-06585-5
15. Polling J., Gajawaba P., Lorchner H., Polyakova V., Szibor M., Bottger T., Warnecke H., Kubin T., and Braun T. The Janus face of OSM-mediated cardiomyocyte dedifferentiation during cardiac repair and diseases. *Cell Cycle*, **11** (3), 439–445 (2012). DOI: 10.4161/cc.11.3.19024
16. Accili D., Talchai S. C., Kim-Muller J. Y., Cinti F., Ishida E., Ordelheide A. M., Kuo T., Fan J., and Son J. When β -cells fail: lesion from dedifferentiation. *Diabetes Obes. Metab.*, **18** (Suppl. 1), 117–122 (2016). DOI: 10.1111/dom.12723
17. Bensellam M., Jonas J.-C., and Laybutt R. D. Mechanism of β -cell dedifferentiation in diabetes: recent findings and future directions. *Endocrinology*, **236** (2), R109–R143 (2018). DOI: 10.1530/JOE-17-0516
18. Weksler-Zanngen S. Is type 2 diabetes a primary mitochondrial disorder? *Cells*, **11** (10), 1617 (2022). DOI: 10.3390/cells11101617
19. Wu J., Jin Z., Zheng H., and Yan L.-J. Sources and implication of NADH/NAD redox imbalance in diabetes and its complications. *Diabetes, Metabolic Syndromes & Obesity: Targets and Therapy*, **9**, 145–153 (2016). DOI: 10.2147/DMSO.S106087J
20. Song J., Yang X., and Yan L.-J. Role of pseudohypoxia in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Hypoxia*, **7**, 33–40 (2019). DOI: 10.2147/HP.S202775
21. Yan L.-J. Pathogenesis of chronic hyper-glycemia: From reductive stress to oxidative stress. *J. Diabetes Res.*, **2014**, 1379199 (2014). DOI: 10.1155/2014/1379199
22. Kim-Muller J. Y., Fan J., Kim Y. J., Lee S. A., Ishida E., Blaner W. S., and Accili D. Aldehyde dehydrogenase 1a3 defines a subset of failing pancreatic beta cells in diabetic mice. *Nature Commun.*, **7**, 12631 (2016). DOI: 10.1038/ncomms12631
23. Cheng C. W., Villani V., Buono R., Wei M., Kumar S., Omer H., Cohen P., Sneddon J. B., Perin L., and Longo V. D. Fasting-mimicking diet promotes Ngn-driven β -cell regeneration reverse diabetes. *Cell*, **168** (5), 775–788.e12 (2017). DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.040
24. Ishida E., Kim-Muller J. Y., and Accili D. Pair feeding, but not insulin, phlorizin, or rosiglitazone treatment, curtails markers of β -cell dedifferentiation in db/db mice. *Diabetes*, **66** (8), 2092–2101 (2017). DOI: 10.2337/db16-1213
25. Rodnoi P. Neuropeptide Y expression marks partially differentiated β -cells in mice and human. *JCI insight*, **2** (12), e94005 (2017). DOI: 10.1172/jci.insight.94005
26. Макрушин А. В. и Худoley В. В. Опухоль как атактистическая адаптивная реакция на условия окружающей среды. *Журн. общ. биологии*, **52** (5), 717–720 (1991).
27. Byun Y., Youn Y.-S., Lee Y.-J., Choi Y.-H., Woo S.-Y., and Kang J. L. Interaction of apoptotic cells with macrophages upregulates COX-2/PGE₂ and HGF expression via a positive feedback loop. *Mediators Inflamm.*, **2014**, 463524, (2014). DOI: 10.1155/2014/463524
28. Clement N., Glorian M., Raymondjean M., Andréani M., and Limon I. PGE₂ amplifies the effects of IL-1 β on vascular smooth muscle cell de-differentiation: A consequence of the versatility of PGE₂ receptors 3 due to the emerging expression of adenylyl cyclase 8. *J. Cell Physiol.*, **208** (3), 495–505 (2006). DOI: 10.1002/jcp.20673
29. Cheng H., Huang H., Guo Z., Chang Y., and Li Z. Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration. *Theranostics*, **11** (18), 8836–8854 (2021). DOI: 10.7150/thno.63396
30. Son J. and Accili D. Reversing pancreatic β -cell dedifferentiation in the treatment of type 2 diabetes. *Exp. Mol. Med.*, **55** (8), 1652–1658 (2023). DOI: 10.1038/s12276-023-01043-8
31. Bassat E., Mutlak Y. E., Genzelimakh S., Shadrin I. Y., Umansky K. B., Yifa O., Kain D., Rajchman D., Leach J., Bassat D. R., Udi Y., Sarig R., Sadi I., Martin J. F., Bursac N., Cohen S., and Tzahor E. The extracellular matrix protein agrin promotes heart regeneration in mice. *Nature*, **547** (7662), 179–184 (2017). DOI: 10.1038/nature22978
32. Gladka M., Jahansen A. K., Kampen S. J., Peters M.C., Molenaar B., Versteeg D., Kooijman L.,

- Zentilin L., Giacca M., and van Rooij E. Thymosin β and pro-thymosin α promote cardiac regeneration post ischemic injury in mice. *Cardiovasc. Res.*, **119** (3), 802–812 (2023). DOI: 10.1093/cvr/cvac155
33. Schwartzburd P. M. Un-healing wound in tissues adjacent to cancer as a result of competitive interactions between the embryonic and mature tissue repair programs. *Med. Hypothesis*, **73** (6), 1041–1044 (2009). DOI: 10.1016/j.mehy.2009.03.054
34. Schwartzburd P. M. Chronic inflammation as inductor of pro-cancer microenvironment: Pathogenesis of dys-regulated feedback control. *Cancer Metastasis Rev.*, **22** (1), 95–102 (2003). DOI: 10.1023/a:1022220219975
35. Шварцбурд П. М. Стволовые клетки и предраковое воспалительное микроокружение в развитии эпителиальных новообразований при старении. *Успехи геронтологии*, **21** (3), 356–366 (2008).

Adaptive Self-Defense of Mature Cells against Damage Is Based on the Warburg Effect, De-Differentiation of Cells and Resistance to Cell Death

P.M. Schwartzburd*

**Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

This review analyzes the hypothesis of the preserved ability of various specialized mammalian cells to protect themselves from lethal injury by enacting a protective atavistic mechanism of cell dedifferentiation. The development of such protection is accompanied by a transition of differentiated cells from the mitochondrial oxygen-dependent type of metabolism to regenerative oxygen-independent metabolism (called the Warburg effect). This transition allows cells to increase the resistance to cell death from hypoxia, and can also induce the emergence of fetal markers characteristic of cell dedifferentiation. This paper, exemplified by the development of two pathologies (heart failure and type 2 diabetes), presents the findings that confirm the existence of such a mechanism and ways of its possible correction.

Keywords: Warburg effect, dedifferentiation, cell self-defense