

**АГЛЯДЫ**  
**REVIEWS**

УДК 577.3  
<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-4-499-512>

Поступила в редакцию 10.07.2019  
Received 10.07.2019

**И. Д. Волотовский**

*Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

**РЕЗИДЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ И ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ СЕРДЦА:  
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

**Аннотация.** Проведен анализ литературных данных по одной из актуальных проблем современной клеточной биофизики и биотехнологии – стволовым клеткам сердца, участвующим в процессах репарации сердечной мышцы после ее повреждения в результате инфаркта миокарда. Рассмотрены биологические свойства и потенциальная способность резидентных мезенхимальных и прогениторных клеток сердца участвовать в репарационных процессах поврежденных кардиомиоцитах (КМЦ). Приводятся последние данные по испытаниям репарационной активности указанных клеток и их комбинаций на экспериментальных животных и пациентах. Обсуждаются подходы для повышения эффективности клеточных методов репарации поврежденных КМЦ.

**Ключевые слова:** повреждения кардиомиоцитов, инфаркт миокарда, мезенхимальные стволовые клетки сердца, прогениторные клетки сердца, паракринные соединения, клеточные методы репарации кардиальных клеток

**Для цитирования:** Волотовский, И. Д. Резидентные стволовые и прогениторные клетки сердца: морфофункциональные свойства и перспективы практического использования / И. Д. Волотовский // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 499–512. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-4-499-512>

**I. D. Volotovskii**

*Institute of Biophysics and Cell Engineering, Minsk, Republic of Belarus*

**RESIDENT AND PROGENITOR STEM CELLS OF THE HEART: MORPHOLOGY AND FUNCTION  
PROPERTIES AND PROSPECTS FOR PRACTICAL APPLICATION**

**Abstract.** The analysis of literature data on one of the actual problem of modern cell biophysics and biotechnology dealing with mesenchymal stem cells and cordial progenitor cells taking part in reparation of myocardium after its injury and first of all after myocardial infarction was done. Biological properties and potential ability of these cells in reparation processes of myocardium are considered. The recent data on experiments using experimental animals and patients are given. The approaches to increase the efficacy of cell technologies in treatment of injured cardiomyocytes are discussed.

**Keywords:** injury of cardiomyocytes, myocardial infarction, mesenchymal stem cells, cordial progenitor cells, cell technologies of injury treatment

**For citation:** Volotovskii I. D. Resident and progenitor stem cells of the heart: morphology and function properties and prospects for practical application. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2019, vol. 64, no. 4, pp. 499–512 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-4-499-512>

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой группу заболеваний сердца и кровеносных сосудов. К основным из них относятся ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, инсульт, болезни периферических кровеносных сосудов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), стенокардия, аритмия и др. ССЗ являются

наиболее частой причиной смерти. Ежегодно по этой причине умирает 17,9 млн человек, и этот показатель продолжает расти. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. количество смертных случаев от ССЗ в мире достигнет 25 млн. Основными этиологическими факторами развития ССЗ кроме генетической предрасположенности являются курение, недостаток физической активности, нездоровое питание, сахарный диабет и др. Несмотря на значительный прогресс в области фармакотерапии ССЗ, у многих пациентов, страдающих этими заболеваниями, формируется ХСН, вероятность возникновения которой резко возрастает после острого инфаркта миокарда. При декомпенсированном нарушении функции миокарда, когда сердце уже не в состоянии перекачивать достаточное количество крови для оптимального обеспечения органов и тканей кислородом и питательными веществами, может встать вопрос о трансплантации донорского сердца. Наблюдаемый в последнее время рост смертности от кардиоваскулярных патологий является мощной движущей силой развития современной кардиологической науки [1].

В настоящее время клеточные биотехнологии в кардиологии формируются как новое перспективное направление в лечении ССЗ, что позволит расширить терапевтические возможности и улучшить качество жизни пациентов [2].

**Регенеративный потенциал сердца и кардиомиоцитов.** Многие годы считалось, что сердце состоит из терминально дифференцированных клеток, а кардиомиоциты (КМЦ) – основные клетки сердечной мышцы, осуществляющие сократительную функцию, – не способны вступать в митоз [3]. Действительно, при физиологических условиях подавляющее количество КМЦ в сердце млекопитающих не способно к клеточному делению, а чрезмерная физическая нагрузка организма вызывает только их гипертрофию. Однако применение ауторадиографических методов исследования позволило изменить эти представления [4]. В последние десятилетия появилось много данных о том, что в сердце благодаря резидентным стволовым и прогениторным клеткам сердца (РПКС) происходит обмен КМЦ. В генетических исследованиях было показано, что РПКС обеспечивают пополнение у млекопитающих пула КМЦ после их повреждения [5]. В доклинических исследованиях также было показано, что РПКС способны дифференцироваться в другие типы клеток: КМЦ, гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки капилляров. Введение РПКС в сердечную мышцу после инфаркта миокарда приводило к уменьшению размера рубца и улучшению функции левого желудочка. Перечисленные факты привели к сдвигу парадигмы в биологии сердца и открыли новые перспективы в развитии клеточных лечебных подходов, хотя полного консенсуса в кардиологии о биологической роли этих клеток еще нет. Тем не менее, можно предположить, что клеточная терапия сердечной недостаточности и прежде всего инфаркта миокарда, должна базироваться на этих фундаментальных представлениях [6], на использовании различных стволовых клеток, накопленных в условиях культуры (мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, жировой ткани), включающей также РПКС, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Также были обнаружены «малые» КМЦ, способные вступать в клеточный цикл с завершением кардио- и цитокинеза. Доказано, что около 1 % клеток взрослого сердца обновляется в течение года и 4 % КМЦ рассматриваются к 50 годам как новообразованные.

Клеточное ремоделирование миокарда – пожизненный процесс, однако большинство КМЦ образованы перинатально (с 22-й недели внутриутробного развития по 7-е сутки жизни новорожденного). В связи с этим возникает вопрос: откуда появляются КМЦ, способные к делению? В литературе приводятся две основные гипотезы. Согласно первой, в сердце существуют популяции резидентных стволовых клеток, которые могут участвовать в регенерации миокарда в норме и при его повреждении. Согласно второй гипотезе, в крови циркулируют прогениторные клетки, которые в ответ на повреждение миокарда выходят из костного мозга и поступают (хоуминг) в зону ишемии [3].

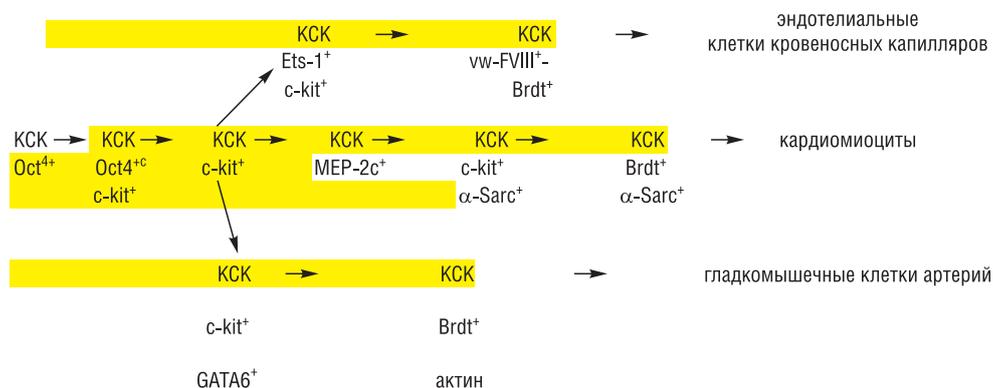
Предполагается, что существует четыре пути регенеративного ответа сердца на травму: 1) некардиомиоцитные клетки секретируют паракринные факторы, что способствует пролиферации существующих КМЦ; 2) стволовые и прогениторные клетки активируются, пролиферируют и подвергаются дифференцировке, повторно входят в клеточный цикл и превращаются в новые КМЦ; 3) зрелые КМЦ подвергаются дифференцировке, повторно входят в клеточный цикл и пролиферируют в новые КМЦ; 4) повреждение приводит к активации эпикарда, что сопровождается образованием новых кровеносных сосудов и/или пролиферацией новых КМЦ.

Открытие резидентного пула стволовых и прогениторных клеток сердца, способных к дифференцировке в основные типы клеток миокарда и участвующих в процессах его обновления и частичной регенерации, позволяет рассматривать клетки этого типа в качестве одного из вариантов для клеточной кардиомиопластики. В ряде экспериментальных работ представлены доказательства наличия у этих клеток свойств постнатальных стволовых клеток, а именно свойств самовоспроизведения, клоногенности и мультипотентности, а также их участия в репаративном процессе за счет мобилизации клеток из «ниш», их миграции в область повреждения и, как упоминалось выше, дифференцировки в КМЦ, эндотелиальные и гладкомышечные клетки.

**Типы стволовых и прогениторных клеток сердца.** С точки зрения использования стволовых клеток для лечения ХСН и их природы как клеточного продукта клетки можно разделить на два типа, а именно: а) экзогенные (внесердечные); б) эндогенные стволовые и прогениторные клетки. К первому типу относятся эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, скелетные миобласты и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, а ко второму – РПКС (побочная популяция клеток сердца, c-kit<sup>+</sup>, Sca-1<sup>+</sup>, Isl-1<sup>+</sup>-клетки, кардиосферы и др., а также многочисленные клетки, выполняющие поддерживающие и специализированные функции: эндотелиальные и иммунные клетки (макрофаги и натуральные киллеры), стромальные клетки (фибробласты, клетки эпикардия, телоциты – клетки субэпикардия), структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса.

Особое место в приведенном выше перечне занимают резидентные стволовые клетки сердца (РСКС), являющиеся клеточным резервным материалом сердечной ткани. Они локализуются в определенном микроокружении – клеточных «нишах», расположенных в сердечной ткани, которая, как правило, не подвержена ритмическим сокращениям (область предсердий и верхушки сердца). В ткани сердца их отношение к другим клеткам составляет 1/30 000 [7]. РСКС экспрессируют маркер Oct-4. После их активации (повреждение сердечной мышцы) экспрессия Oct-4 блокируется и запускается цепь последовательных клеточных превращений, приводящих к образованию из РСКС ряда прогениторных клеток, проявляющих специфическую маркерную активность, например c-kit<sup>+</sup>, Sca-1<sup>+</sup>, MRD-1<sup>+</sup>, Islet-1<sup>+</sup> и др. Важно отметить, что наличие приведенного выше ряда клеток типично для ткани сердца, в котором произошли морфофункциональные патологические изменения миокарда.

На рисунке изображена одна из ранних принципиальных схем указанных превращений, завершающихся образованием конечных продуктов: КМЦ, эндотелиальных клеток и клеток гладкой мышечной мускулатуры [8]. Как следует из схемы и многочисленных литературных данных, ключевое место в последовательности событий превращений в три типа кардиальных клеток занимают c-kit-клетки, которые в ходе превращения приобретают хорошо охарактеризованные



GATA6<sup>+</sup>, Ets-1, Brdt<sup>+</sup>, vw-FVIII<sup>+</sup>, Brdt<sup>+</sup> – транскрипционные факторы, типичные для финальных представителей дифференцированных КСК

Схема формирования из кардиальных стволовых клеток (КСК) коммитированного клеточного прогениторного потомства, завершающегося финальной дифференцировкой клеток [8]  
 Scheme of formation of commitment cell progenitor progeny from cordial stem cells ending by final cell differentiation [8]

белковые маркерные признаки (Sca-1, ABCG-2, Flk-1, CD105, CD166, PDGFR- $\alpha$ ) и экспрессирующие транскрипционные факторы (Isl-1, Tert, Bmi-1, GATA4, maf2c, Nkx2.5, Wt-1) [9]. В целом, в эмбриональном, неонатальном и взрослом сердце существуют две популяции: кардиальные стволовые клетки и кардиальные прогениторные клетки [9]. Именно они являются основой кругооборота КМЦ в сердечной ткани.

Перейдем теперь к более подробному рассмотрению стволовых и прогениторных клеток сердца. Их общими признаками являются: а) присутствие в сердечной ткани на эмбриональном и взрослом уровнях развития организма; б) способность к самообновлению; в) мультипотентность и способность дифференцироваться по трем направлениям – кардиомиоцитарному, эндотелиальному и гладкомышечному; г) активация после повреждения сердечной ткани.

**c-kit<sup>+</sup> (CD117)-стволовые клетки** получили свое название по наличию на их поверхности c-kit-фактора – рецептора фактора стволовых клеток. Несмотря на то что c-kit регулирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, маркеры гемопоэтических клеток (CD34, CD45, CD20, CD8) в этих клетках сердца не обнаружены. В миокарде взрослых животных их содержание сравнительно невелико – 1 клетка на 104 КМЦ. Они способны к самообновлению, пролиферации и характеризуются мультипотентностью, активно мигрируют в зону повреждения при трансплантации в здоровую сердечную мышцу. С помощью меченого бромистого дезоксиуридина и введенных в прединфарктную зону миокарда c-kit<sup>+</sup>-клеток было показано, что в зоне инфаркта образуются новые КМЦ, капилляры и артериолы. По последним данным, позитивный эффект от трансплантации c-kit<sup>+</sup>-клеток связан не с образованием новых КМЦ, а со стимуляцией васкуляризации поврежденных участков миокарда, что позволяет сохранить жизнеспособность части поврежденных, но не погибших КМЦ за счет образования новых кровеносных сосудов и дифференцировки c-kit<sup>+</sup>-клеток в клетки эндотелия [10].

**Sca-1<sup>+</sup>-клетки** получили название по содержанию в них Sca-1 антигена, известного также как белок, активирующий лейкоциты (Ly-6A). В сердце человека клетки содержатся в миокарде предсердий, межпредсердной перегородке. Они имеют веретеноподобную или округлую форму и характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, а по ряду данных – маркерами CD45, CD34, CD105, а также маркерами Nkx2.5 и GATA4, дифференцируются в КМЦ, гладкомышечные клетки и клетки сосудистого эндотелия. Эффективным индуктором их дифференцировки является 5-азоцитидин. При введении в кровеносное русло Sca-1<sup>+</sup>-клетки мигрируют в поврежденный миокард и дифференцируются в КМЦ [11].

**Isl-1-клетки**, представляя собой популяцию недифференцированных клеток-предшественников, появляются при эмбриогенезе (обнаруживаются только в сердце новорожденных) и участвуют в развитии сердца. Они получили свое название благодаря содержанию в них белка энхансера гена инсулина. Большинство клеток расположено в предсердиях, правом желудочке, сосудах сердца и некоторых отделах левого желудочка. В сердце взрослого млекопитающего данные клетки не обнаружены. У 1–5-дневной крысы в сердце содержится не более 500–600 Isl-1<sup>+</sup>-прогениторных клеток [12].

**Кардиальные прогениторные клетки побочной популяции (SP)** способны выкачивать из клеток краситель Hoechst с помощью транспортного белка ABCG2/MDR-1, тогда как другие клетки необратимо накапливают краситель. Количество SP-клеток в ткани невелико. Оказалось, что SP-клетки реализуют сходную для ЭСК молекулярную программу. Их количество в сердечной ткани не превышает 1 % от количества всех клеток. В свежeweделенных SP-клетках регистрируются транскрипционные факторы кардиомиоцитарной и эндотелиальной дифференцировки. По данным микроэррей-измерений, SP-клетки практически соответствуют другому типу некоммитированных прогениторных клеток сердца – c-kit<sup>+</sup>. П. Анверса с соавт. [13] показано, что клетки этой популяции экспрессируют гены c-kit, Sca-1 и MDR-1.

При сокультивировании *in vitro* SP-клеток с КМЦ наблюдается индукция кардиомиогенеза и образуются так называемые кардиосферы. Сначала регистрируются транскрипционные факторы Mef2 и белки GATA3/4, cTn1,  $\alpha$ -актин I и коннексин 43 [3]. Внутри кардиосферы формируются трехмерные структурные образования, сходные с клеточными «нишами» в миокарде. Таким образом, кардиосферы состоят из разных клеток: в их центре находятся недифференцированные клетки, экспрессирующие c-kit, а по периферии – клетки, экспрессирующие кардиомиоцитарные и эндотелиальные маркеры.

**Fkl-1<sup>+</sup>-прогениторные клетки**, получившие название по маркеру (fetal liver kinase 1-Fkl-1), экспрессируют транскрипционный фактор Mef2t, Nkx2.5. Эти маркеры изолированы из эмбриональных стволовых клеток и ранних эмбрионов. Fkl-1<sup>+</sup>-клетки превращаются в КМЦ. Принято считать, что Fkl-1<sup>+</sup>-клетки являются общими предшественниками КМЦ, эндотелиальных клеток и гладкой мускулатуры сосудов [14].

**SSEA1<sup>+</sup>-прогениторные клетки** сердца [3] названы по имени маркера stage specific embryonic antigen 1, изолированы из неонатальных и взрослых сердец крыс. Для них также характерны маркеры Oct4, c-kit, Sca-1. В неонатальном периоде эти клетки экспрессируют маркеры Nkx2.5, GATA4 и тяжелые цепи миозина. В колониях SSEA<sup>+</sup>-клетки обладают способностью к сокращениям. Неонатальные SSEA<sup>+</sup>-клетки экспрессируют также маркеры мезенхимальных стволовых клеток (CD105<sup>+</sup>, CD166<sup>+</sup>, CD73<sup>+</sup>, CD59<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>) и не экспрессируют маркеры гемопоэтических клеток (CD45<sup>-</sup>, CD133<sup>-</sup>, CD34<sup>-</sup>).

**GCP-гликолитические прогениторные клетки** сердца связывают с существованием клеточных «ниш» не только в субэпикардии, но и в миокарде [15]. В эпи- и субэпикардиальных «нишах» обнаружены клетки, возникающие при гипоксии (транскрипционный индуцированный гипоксией фактор- Hif-1 $\alpha$ ). Ген данного фактора конститутивен, но его продукт стабилен только при низких (2–5 %) концентрациях O<sub>2</sub>. К данным клеткам оказался применим термин «клетки с низким митохондриальным потенциалом» (low MP). Они экспрессируют маркеры Nkx2.5, GATA4, Wt-1, Tbx18.

Ткань сердца представляет собой сложную надмолекулярную структуру, состоящую из кантрактильных и поддерживающих клеток, окруженных экстраклеточным матриксом и пронизанную клеточными волокнами и кровеносными сосудами. В качестве структурно-функциональной единицы рассматриваются так называемые «ниши», о которых упоминалось выше.

Какие структурные и функциональные компоненты входят в состав «ниши»? Это различные клетки (КМЦ, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, стромальные и иммунные клетки, сигнальные молекулы (*Notch*), продукты паракринной активности клеток (факторы роста, цитокины, интегрины). Все они локализуются в упорядоченной сети экстраклеточного матрикса и находятся в «нише» в состоянии сложных взаимодействий, контролируемых генетическими, эпигенетическими и паракринными факторами. Можно сказать, что физико-химические условия стимулируют функционирование ключевых структурных компонентов «ниши» и прежде всего КМЦ. Более того, «ниша» защищает клетки от действия повреждающих стимулов, сохраняя их функцию в рамках тканевого гомеостаза [24]. Следует отметить еще один момент: в одной и той же «нише» собраны различные прогениторные стволовые клетки, способные к дифференцировке по трем кардиальным направлениям: кардиомиоцитарному, эндотелиальному и гладкомышечному [25]. Разбалансировка взаимодействий между клетками внутри «ниши» вследствие эрозии телоцитов, геномной нестабильности стволовых клеток, митохондриальной дисфункции, сверхпродукции активных форм кислорода и хронического воспаления является, как полагают, причиной потери резидентными прогениторными клетками способности быстро реагировать на повреждение. Именно такая ситуация и имеет место, например, при инфаркте миокарда.

Другими словами, клетки «ниши» интегрируют сигналы, поступающие от организма и из внешней среды, и в зависимости от этого контролируют поведение стволовых клеток. Благодаря сигналам, поступающим в «нишу», поведение стволовых клеток с использованием экспрессии определенных генов находится под жестким контролем организма. Например, экспрессия гена *Oct4* лежит в основе поддержания жизнеспособности стволовых клеток [26], а действие паракринных факторов, продуцируемых стволовыми клетками, также обладает целевой направленностью. На базе реализации действия химических стимулов стволовые клетки могут покидать (мобилизация) или снова возвращаться (хоуминг) в свои «ниши».

**Взаимодействие стволовых клеток с кардиомиоцитами в «нише».** Основная задача, выполняемая стволовыми клетками сердца, – дифференцироваться в функционально-активные КМЦ с последующей их интеграцией в ткань миокарда. Контроль дифференцировки стволовых клеток в миокарде осуществляется микроокружением в рамках прямой межклеточной сигнализации, которая определяет направление дифференцировки. В настоящее время экспериментально

подтверждены три основных типа взаимодействия стволовых и прогениторных клеток с КМЦ, в той или иной степени связанных с трансдифференцировкой. Это слияние клеток, образование межклеточных контактов классического типа (щелевые «*gap*»-контакты) и недавно описанный тип контактов – туннельные нанотрубочки [26].

В последнее время появился ряд работ, демонстрирующих возможность слияния стволовых клеток с нейтральными предшественниками, гепатоцитами и кардиомиоцитами. Трансплантированные прогениторные клетки сердца тоже не только дифференцируются в КМЦ, но и сливаются с ними в миокарде, возвращая им способность к пролиферации. Более того, показана возможность спонтанного слияния неонатальных КМЦ с различными типами стволовых клеток, мезенхимальными клетками костного мозга, эндотелиальными и прогениторными клетками.

Щелевые контакты являются основным типом взаимодействия кардиомиоцитов в миокарде. Именно за счет щелевых контактов кардиомиоциты образуют единую электрически сопряженную сеть в отделах сердца, любое нарушение в которой приводит к возникновению аритмий вплоть до фибрилляции. Нарушение проводимости в миокарде является главным негативным последствием ишемических поражений и формирования рубцовой ткани после инфаркта, а следовательно, восстановление сопряженности КМЦ является основной задачей регенеративной клеточной терапии [26].

Помимо щелевых контактов между соседними клетками возможен еще один тип коммуникации – туннельные нанотрубочки, представляющие собой тонкие филаменты диаметром 50–200 нм и являющиеся, по сути, мембранными каналами. Эти образования способны осуществлять передачу различных внутриклеточных компонентов между клетками, расположенными даже достаточно далеко друг от друга, что отличает их от щелевых контактов, соединяющих клетки только при тесном соприкосновении мембранных поверхностей [26].

В контексте клеточной терапии поврежденных миокарда нанотрубочки представляют интерес с нескольких позиций (табл. 1).

Во-первых, наряду с плотными межклеточными контактами нанотрубочки могут способствовать интеграции донорских стволовых клеток и прогениторных клеток в сердечную мышцу, восстановлению электропроводимости и синхронизации сократительной активности КМЦ реципиента и трансплантированных клеток, являясь, таким образом, важным звеном регуляции процессов развития и дифференцировки клеток при эмбриогенезе, постнатальном развитии и, в частности, дифференцировки стволовых клеток и прогениторных клеток в КМЦ при клеточных трансплантациях [26].

Во-вторых, при рассмотрении данных табл. 1 возникает несколько вопросов: 1) чем вызвана наблюдаемая вариабельность прогениторных клеток, идентифицированных по экспрессии не-

Т а б л и ц а 1. Типы стволовых и прогениторных клеток кардиомиоцитарной линии и их характеристики

Table 1. The types of stem and progenitor cells of cardiomyocyte lineage and their characteristics

Популяция клеток сердца	Потентность, дифференцировочный потенциал	Позитивные маркеры	Ссылки
c-kit <sup>+</sup>	Мультипотентны, дифференцируются в КМЦ, гладкие мышечные клетки, эндотелиальные клетки	c-kit <sup>+</sup> , GATA4 <sup>+</sup> , CD31 <sup>+</sup> , Nkx2.5 <sup>+</sup> , Sca1 <sup>+</sup> , CD105 <sup>+</sup> , Mef2c <sup>+</sup> , ABCG2 <sup>+</sup>	[16]
Sca-1 <sup>+</sup>	Мультипотентны, дифференцируются в КМЦ через образование кардиосфер	GATA4 <sup>+</sup> , Nkx2.5, Nkx2.5 <sup>+</sup> , Sca-1 <sup>+</sup> , CD105 <sup>+</sup> , Mef2c <sup>+</sup>	[17]
Isl-1 <sup>+</sup>	Дифференцируются в кардиомиоцитарном направлении; содержатся только в неонатальном сердце	Isl-1 <sup>+</sup> , GATA4 <sup>+</sup> , CD31 <sup>+</sup> , Nkx2.5 <sup>+</sup>	[18]
Побочная популяция (SP)	Мультипотентны, дифференцируются в кардиомиоцитарном направлении	c-kit <sup>+</sup> , GATA4 <sup>+</sup> , Nkx2.5 <sup>+</sup> , cTnI <sup>+</sup> , CD105 <sup>+</sup> , ABCG2 <sup>+</sup>	[19]
Клетки кардиосфер (CSp)	Мультипотентны, дифференцируются в кардиомиоцитарном, эндотелиальном и гладкомышечном направлениях	c-kit <sup>+</sup> , KDR <sup>+</sup> , GATA4 <sup>+</sup> , CD34 <sup>+</sup> , Nkx2.5 <sup>+</sup> , Sca-1 <sup>+</sup> , ABCG2 <sup>+</sup>	[20]
Flk-1 <sup>+</sup>	Мультипотентны, дифференцируются в кардиомиоцитарном и эндотелиальном направлениях	Flk1 <sup>+</sup> , CD45 <sup>+</sup>	[21]
SSEA-1 <sup>+</sup>	В присутствии КМЦ дифференцируются в КМЦ	GATA4 <sup>+</sup> , Nkx2.5 <sup>+</sup> , c-kit <sup>+</sup> , Sca-1 <sup>+</sup>	[22]
GCP	Дифференцируются в кардиомиоцитарном, эндотелиальном и гладко-мышечном направлениях	Hif-1α <sup>+</sup> , Tbx18 <sup>+</sup> , Nkx2.5 <sup>+</sup> , GATA4 <sup>+</sup> , Wt-1 <sup>+</sup>	[23]

скольких поверхностных маркеров; 2), почему в «нише» присутствует более чем один тип прогениторных клеток и почему спектр поверхностных маркеров у многих прогениторных клеток перекрывается; 3) связано ли наблюдаемое разнообразие прогениторных клеток с выполнением основной задачи сердца при его повреждении – образованием рубца и восстановлением кардиального гомеостаза. Эти вопросы требуют ответов.

**Стволовые и прогениторные клетки сердца и их возможное использование при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.** С начала 2000-х годов ведутся исследования по применению различных типов стволовых клеток в терапии ССЗ человека. На сегодняшний день в мире осуществляется более 150 клинических испытаний по изучению эффективности применения аутологичных и аллогенных стволовых клеток при лечении ССЗ. Большое количество описанных экспериментов на животных и человеке с очевидностью продемонстрировало, что функция поврежденного сердца может быть восстановлена путем введения в организм стволовых клеток, предварительно в большом количестве размноженных *in vitro*. Как установлено, некоторые из стволовых клеток в зоне повреждения сердца пролиферируют и дифференцируются в КМЦ [2]. Известно также, что извне трансплантированные в сердечную мышцу стволовые клетки выделяют различные биологически активные вещества (ростовые факторы, цитокины и др.), благодаря чему в месте повреждения запускаются мощные репаративные процессы [2]. Однако в большинстве случаев такая дифференцировка была ограничена и не оказывала заметного эффекта на протекание регенеративных процессов в сердце, что обуславливало необходимость многостороннего анализа механизмов сердечной регенерации, вызываемой стволовыми клетками.

На сегодняшний день в разработке и применении клеточных технологий в кардиологии используются три основных подхода. Первый – это трансплантация стволовых клеток в миокард с целью возмещения недостатка в нем сократительных элементов; второй – стимуляция репаративных процессов в сердечной мышце; третий – обеспечение роста новых кровеносных сосудов (неоангиогенез) за счет собственных стволовых и прогениторных клеток, направленного на ликвидацию дефицита кровоснабжения ишемизированных зон путем улучшения васкуляризации миокарда [3].

Эксперименты, результаты которых подтвердили терапевтический эффект стволовых клеток при лечении инфаркта миокарда, впервые были выполнены на мышах. Введение стволовых клеток, взятых из костного мозга животных со встроенным в них геном зеленого флуоресцентного белка, в сердечную мышцу экспериментальных животных с инфарктом миокарда путем перевязки коронарной артерии сопровождалось стимуляцией ангиогенеза и пролиферацией КМЦ. Аналогичные положительные результаты были получены и при введении в ишемизированный миокард экспериментальных животных стволовых клеток человека [1].

Причиной ССЗ человека являются нарушения функционирования сердца и структурно-функционального состояния кровеносных сосудов. По мнению многих кардиологов, к ним относятся ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий и сердечная недостаточность [27].

В течение двух последних десятилетий в лечебную практику внедрены новые методы терапевтического и хирургического лечения ССЗ [27]. Тем не менее, новые клеточные подходы все еще мало востребованы. В этом отношении следует особо остановиться на результатах опытов со стволовыми клетками, начиная от эмбриональных, мезенхимальных, индуцированных плюрипотентных стволовых и заканчивая РПКС сердца.

ЭСК дифференцируются в КМЦ, однако их использование на данный момент представляет только исторический интерес. Имеется лишь одна работа, в которой показано, что ЭСК у крыс улучшали функциональное состояние сердца, подвергнутого искусственной ишемии. Вместе с тем общепринято, что использование ЭСК сопряжено с этическими противопоказаниями и возможностью образования тератом и иммунного отторжения после трансплантации клеток [28].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки, обладающие рядом преимуществ по сравнению с ЭСК, пока не нашли в лечебной практике широкого применения. Единичные эксперименты, проведенные на животных, показали значительное улучшение функций сердца при модельном инфаркте миокарда.

Результаты доклинических испытаний терапевтического действия кардиальных и прогениторных клеток послужили толчком к проведению клинических испытаний. Применялись

различные методики доставки клеточного материала в поврежденные участки сердечной ткани: а) внутрикоронарные инфузии с использованием катетеризации коронарных артерий; б) внутривенные инъекции; в) прямые внутримиокардиальные инъекции в проксимальные области поврежденного миокарда; г) трансэндокардиальные инъекции, осуществляемые через катетер, вводимый в кардиальные артерии [11].

В литературе приводятся данные о трех группах клинических испытаний: ALCADIA (*autologous human cardiac-derived stem cells to ischemic cardiomyopathy*), SCIPIO (*cardiac stem cells in patient with ischemic cardiomyopathy*) и CADUCEUS (*intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration*).

В табл. 2, взятой из работы [11], дано описание трех групп клинических экспериментов. В экспериментах ALCADIA обследовано 6 больных ишемией и кардиомиопатией, у которых фракция выброса левого желудочка составляла 15–45 % от нормы. Пациентам вводили 500 000 стволовых клеток и bFGF в эпикард через артериальный шунт при его хирургическом образовании [11]. В случае SCIPIO стволовые клетки вводили непосредственно в инфарктный очаг. Наблюдалось уменьшение площади инфарктного поражения и улучшался выброс крови из левого желудочка [29]. В первой фазе клинических испытаний CADUCEUS пациентам через 1,5–3 мес. после инфаркта вводили 25 млн стволовых клеток в составе кардиосфер в связанную с инфарктом артерию. В результате площадь миокарда уменьшалась с 7,7 % через 6 мес. до 12,3 % через год наблюдений [30].

К сожалению, приведенные данные не указывают на перспективность использования стволовых и прогениторных клеток при лечении постинфарктного сердца, что в целом не позволяет заменить эти клеточные подходы в случаях, когда пересадка донорского сердца пациентам с ХСН становится неизбежной.

Еще одним, казалось бы обнадеживающим, терапевтическим подходом для лечения сердечной недостаточности рассматривалось использование экзосом, которые синтезируются МСК и выделяются из них в окружающую среду. Экзосомы представляют собой липидные везикулы, содержащие разные белки, которые способны оказывать влияние на процессы ангиогенеза и воспаления [31]. В модельных экспериментах было показано, что экзосомы с введенным в них белком Mesр2 и микроРНК оказывают кардиопротекторный эффект через снижение апоптоза.

В заключение остановимся на использовании в кардиологии в качестве лечебного фактора мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ), получивших в последние годы большую популярность среди исследователей благодаря большому содержанию МСК в жировой ткани по сравнению с костным мозгом и тканью пуповины. Преимуществом при использовании МСК при лечении ССЗ является простота их выделения из биоматериала и дальнейшее культи-

Т а б л и ц а 2. Условия проведения и результаты клинических испытаний применения стволовых клеток при сердечной недостаточности

Table 2. Conditions and results of clinical trials of the use of stem cells in heart failure

Показатель	ALCADIA	SCIPIO	CADUCEUS
Тип стволовых клеток	Аутологичные резидентные клетки сердца (SC), bFGF	c-kit <sup>+</sup> , Scal <sup>+</sup>	Кардиосферные клоны
Количество клеток	500 000	1 000 000	25 000 000
Клеточные маркеры, метод выделения	CD105/CD90	Магнитная сортировка	CD105/CD45
Источник клеток	Биоптаты эндомиокарда	Правый артериальный придаток	Биоптаты эндомиокарда
Объект инъекции	Эпикард	Инфарктный очаг	Область над ангиопластическим катетером
Метод доставки	Инъекция в миокард	Внутрисердечная инфузия	Внутрисердечная инъекция
Число пациентов	6	16	7
Фракция выброса левого желудочка	9–12 %	8–12 %	Не определено
Уменьшение размера рубца	3,3 %	Не определено	8–12 %

вирование. Показано, что МСК надежно дифференцируются в кардиомиоцитарном направлении и в аутологичном варианте их трансплантация в организм не вызывает иммунного ответа. По зарубежным данным, в настоящее время проводится более 130 клинических испытаний с МСК ЖТ. Эти клетки легко дифференцируются не только в КМЦ, но и в эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Большинство экспериментов до сих пор проводилось на животных.

Полученные данные были разбиты на три группы в соответствии с механизмами наблюдаемых позитивных эффектов. Эти эффекты были обусловлены: а) дифференцировкой стволовых клеток в клетки новой сердечной ткани; б) паракринным действием и, как результат, васкуляризацией постинфарктной ткани; в) паракринным действием, повышающим жизнеспособность ткани и предотвращающим апоптоз. В последнее время исследователи, работающие с МСК ЖТ, склоняются к выводу, что именно синтезируемые белковые факторы благодаря их паракринному действию являются наиболее терапевтически привлекательными. Среди ключевых белковых факторов следует отметить факторы роста, EGF (эпидермальный), HGF (гепатоцитарный), IGF (инсулиновый) факторы, а также некоторые микроРНК.

Проект APOLLO явился первым клиническим исследованием, в котором МСК ЖТ были использованы для лечения инфаркта миокарда у пациентов, у которых в ЭКГ компонент ST был выше изолинии и была нарушена проводимость возбуждения. В ходе исследований установлено, что через 6 мес. после внутрисердечной инфузии клеток функция миокарда у 9 пациентов улучшилась (увеличилась перфузия миокарда и на 50 % уменьшился размер очага поражения). Никаких побочных эффектов не выявлено [32]. Вместе с тем сложилось мнение, и оно общепринятое, что при прямом введении МСК в миокард основной причиной их небольшого эффекта является или гибель МСК в очаге поражения, или достаточно быстрый их выход из очага. Действительно, если при инфаркте миокарда гибнут миллиарды КМЦ, трудно ожидать ощутимого восстановления их количества после введения в миокард пусть даже несколько десятков миллионов МКС.

Причинами быстрой гибели МСК, как предполагается, могут быть: а) дефекты в плазматической мембране МСК (появление течи) из-за сильного компрессионного механического стресса в ходе инъекции; б) апоптоз или некроз МСК под влиянием воспаления, гипоксии, или, наоборот, оксидативного стресса, вызываемого супероксид анионами и пероксидом водорода; в) низкая самообновляемость в ишемическом миокарде, дефицит кислорода и разрушения экстрацеллюлярного матрикса. Наконец, клетки вводятся в ритмично сокращающуюся сердечную мышцу, т. е. попадают в условия постоянного механического стресса, далекие от условий естественной кардиальной «ниши». Неудивительно, что они могут быстро погибнуть после трансплантации.

**Экстраклеточные протекторы сердечной мышцы.** В последние годы стали очень популярными новые подходы для лечения ХСН с использованием секрета МСК. Речь идет о различных продуктах секреторной активности этих клеток. Теоретически компоненты секрета МСК обладают способностью «спасать» поврежденные клетки, а следовательно, и поврежденные ткани в целом и ускорять репаративные процессы [33]. К секретому относятся широкий набор различных факторов роста, цитокинов и даже целых митохондрий, которые, выходя из МСК в окружение, взаимодействуют с его клеточными и структурными компонентами. Все биологически активные факторы МКС действуют по 5 механизмам: через стимуляцию ангиогенеза, регенерацию КМЦ, подавление фиброза, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, подавление локального воспалительного процесса [34]. Обычно они обнаруживаются в супернатанте после центрифугирования культуральной среды, содержащей МСК [35]. Среди них обнаруживаются различные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, обладающие противовоспалительным действием и вызывающие повышение резистентности КМЦ к ишемии. Там обнаруживаются также многочисленные белковые факторы роста, проявляющие полифункциональную активность. Описывается несколько вариантов доставки компонентов секрета к своим «мишеням», входящим в состав «ниши».

В первом случае они прямо секретуются стволовыми клетками в их окружение, при этом эффективность их действия, по-видимому, не является высокой ввиду низкой адресности действия. Описаны, однако, и более специализированные способы доставки компонентов секрета МСК к «клеткам-мишеням». Для этого в организме используются уже упоминавшиеся выше туннельные нанотрубочки, по которым целенаправленно транспортируются от МСК к клеткам-мишеням различные ионы, РНК, пептиды и белки и даже такие органеллы, как митохондрии.

Другой способ доставки осуществляется с помощью экзосом и микровезикул, формирующихся внутри стволовых клеток и накапливающих в себе компоненты секрета [36]. Экзосомы, продукты внутриклеточных эндосом, имеют размер 30–100 нм, и в роли их оболочки выступает плазматическая мембрана. У микровезикул размер больший – 50–1000 нм. Главное биологически активное содержимое экзосом – ферменты глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, энлаза, пируваткиназа, фосфоглицераткиназа и фосфоглюкомутаза, глутатион-S-трансфераза и пре-оксиредоксин, подавляющий оксидативный стресс, а также разнообразные некодирующие РНК (ncRNA), включая микро РНК (miRNA). Экзосомы, как считают, являются основным инструментом переноса между клетками мРНК и микроРНК. Последние представляют собой небольшие (19–24 нуклеотидов) одноцепочечные некодирующие РНК (миРНК-1, -16, -276, -301, -126, -133, -143 и др.), которые регулируют процессы экспрессии генов на посттранскрипционном уровне и выступают в многочисленных организмах в роли эффекторов внутриклеточной сигнализации и регуляторов дифференцировки клеток, процессов метаболизма и развития [37]. Именно благодаря микроРНК экзосомы обладают потенциальной терапевтической ценностью. В случае стволовых клеток микроРНК выполняют регуляторную роль в ходе клеточного цикла, в установлении потенции и осуществлении дифференцировки. Оказалось также, что микроРНК модулируют репрограммирование соматических клеток в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки под влиянием транскрипционных факторов c-Myc, Klf4, Oct3/4, Sox2. Их функции в случае стволовых клеток разнообразны: они ингибируют процессы апоптоза/некроза поврежденных клеток, подавляют воспалительные процессы и активируют пролиферацию клеток в течение репарации тканей.

Использование компонентов секрета при инфаркте миокарда описано в модельных экспериментах острого инфаркта миокарда, в ходе которых данные препараты вводили интракоронарно, а также интрамикардиально в виде клеточных компонентов [37].

В модельных опытах использовали и экзосомы, полученные из кардиальных стволовых клеток. Так, например, микроРНК-138 подавляла экспрессию гена белка p53 и тем самым оптимизировала образование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [38]. С другой стороны, микроРНК-1 стимулировала их дифференцировку в КМЦ [39], а ее введение внутрь сердечной мышцы после инфаркта миокарда уменьшало размер постинфарктного рубца при сохранении объема фракции выброса крови желудочками [24].

Большое значение придается митохондриям, которые с помощью туннельных нанотрубочек доставляются к КМЦ [40], интегрируются с ними и оказывают им энергетическую поддержку, восстанавливая процессы дыхания в поврежденных КМЦ [33].

Следующим объектом научно-исследовательского интереса в последние годы явились разнообразные биоконструкции – композиты на основе коллагена, фибрина, биodeградируемых гелей и компонентов искусственного внеклеточного матрикса [34]. Тем не менее, по всем перечисленным выше направлениям проведены в основном доклинические испытания. И даже если будут получены позитивные результаты в клинике, широкое использование продуктов функционирования МСК в их разных вариантах неизбежно будет тормозиться вследствие трудностей их получения в терапевтических количествах.

**Заключение.** Функция сердца как постоянно действующего насоса заключается в поддержании оптимального кровоснабжения органов и тканей, что обеспечивается ритмическими сокращениями миокарда, в состав которого входят КМЦ, экстрацеллярный матрикс и капиллярная микроциркуляторная сеть. Основным ССЗ является инфаркт миокарда. Он приводит к ишемическому некрозу миокарда, в результате чего ослабляется сердечная функция и запускаются процессы ремоделирования в зонах поражения миокарда и в его непораженных участках, непосредственно примыкающих к области некроза. Созревший рубец ограничивает сократительную функцию миокарда, вызывает гипертрофию неповрежденного миокарда. При тяжелых формах инфаркта миокарда наступает дилатация желудочков, ХСН и, в конечном счете, смерть.

До недавних пор терапевтическое ремоделирование сердца после инфаркта миокарда с целью снизить темпы развития ХСН осуществлялись с помощью разнообразных лекарственных средств, поскольку считалось, что миокард, в противоположность многим другим клеткам, дифференцирован терминально и не способен к регенерации после повреждения.

Однако это оказалось не так. В сердечной ткани содержится целое семейство стромальных клеток: РПКС, оказывающих протективное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и подавляющее фиброз действие, на чем и базируется репаративная способность сердечной мышцы после повреждения. Данные клетки секретируют различные факторы роста, среди которых наиболее значимыми являются VEGF, HGF, SDF-1, IGF-1, bFGF. Они индуцируют в сердечной мышце ангиогенезис, образование новых КМЦ, эндотелиальных и гладкомышечных клеток.

Анализ существующих литературных данных позволяет заключить, что наиболее оптимальными клетками для лечения постинфарктной ХСН являются аутологичные РСКС. Они дают ощутимый и надежный эффект. Но, к сожалению, их содержание в сердечной ткани невелико и получить значительные объемы клеточного материала при их культивировании достаточно сложно. По этой же причине вряд ли найдут применение различные прогениторные клетки. Более того, в нормально функционирующем сердце их нет, и они появляются, по-видимому, сразу после повреждения миокарда вследствие распространения сигнала на острую потребность в стволовых клетках. Именно поэтому и возникает целое семейство прогениторных клеток как результат последовательных превращений резидентных МСК.

Низкое содержание прогениторных стволовых клеток в сердечной ткани, нечетко выраженный терапевтический эффект при их использовании в модельных экспериментах ставит под сомнение их широкое использование в ближайшем будущем в клинической практике. Сомнительным представляется также применение экзосом МСК и различных композитов, содержащих биологически активные факторы роста, микроРНК вследствие препаративных сложностей и трудностей при получении терапевтических количеств этих препаратов. Естественным поэтому и наиболее оптимальным выбором представляется использование аутологичных МСК, которые можно получить из костного мозга и жировой ткани пациента.

Остается, однако, непонятным, в каком направлении должна развиваться клеточная биотехнология ССЗ и в первую очередь постинфарктной ХСН. Очевидно, что клеточная кардиология не стоит на месте и все усилия будут направлены на создание технологий, способных внести решающий вклад в решение проблемы на стадиях болезни, предшествующих трансплантации донорского сердца, которая часто неизбежна. Наиболее перспективным использованием клеточного материала сердца в кардиологии представляется подбор и испытание эффективности разнообразных биокомпозитов на основе скаффолдов, что позволит хотя бы не полностью создать в окружении введенных в миокард клеток физико-химические условия «ниши», предотвратить их массовую гибель и возможный уход из очага повреждения. Другим перспективным подходом может быть формирование с помощью 3D-принтинга упорядоченных тканевых структур (биокомпозитов), содержащих КМЦ и оптимальный набор паракринных факторов, которые можно будет использовать в качестве «заплаток» при оперативных вмешательствах на сердце, например дилатационной кардиомиопатии. В недалекой перспективе следует ожидать появления методов выращивания сердца пациента в организме животных – инкубаторах, которое можно будет использовать при трансплантации вместо донорского органа. Такие работы на животных уже активно ведутся за рубежом. И в дальней перспективе (возможно, через 10 лет) будут разработаны методы 3D-принтинга сердца, обладающего всеми структурно-функциональными свойствами сердца как обычного человеческого органа.

#### Список использованных источников

1. Concise review: is cardiac cell therapy dead? Embarrassing trial outcomes and direction for the future / J.-N. Tang [et al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2018. – Vol. 7, N 4. – P. 354–359. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0196>
2. Стволовые клетки сердца / К. А. Рубина [и др.] // *Биология стволовых клеток и клеточные технологии* / под ред. М. А. Пальцева. – Т. 2. – М., 2009. – С. 75–99.
3. Резидентные стволовые клетки сердца / К. В. Дергилев [и др.] // *Аутологичные стволовые клетки: экспериментальные исследования и перспективы клинического применения* / под ред. В. А. Ткачука. – М., 2009. – С. 383–428.
4. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans / O. Bergmann [et al.] // *Science*. – 2009. – Vol. 324, N 5923. – P. 98–102. <https://doi.org/10.1126/science.1164680>
5. Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury / P. C. Hsieh [et al.] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13, N 8. – P. 970–974. <https://doi.org/10.1038/nm1618>
6. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction / A. P. Beltrami [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, N 23. – P. 1750–1757. <https://doi.org/10.1056/nejm200106073442303>

7. Clonality of mouse and human cardiomyogenesis *in vivo* / T. Hosoda [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106, N 40. – P. 17169–17174. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903089106>
8. Myocyte death and renewal: modern concepts of cardiac cellular homeostasis / G. M. Ellison [et al.] // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 4, N 1. – P. S52–S59. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0773>
9. Adult cardiac stem cell aging: a reversible stochastic phenomenon? / E. Cianflone [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2019. – Vol. 2019. – Art. 5813147. <https://doi.org/10.1155/2019/5813147>
10. C-kit позитивные резидентные стволовые клетки миокарда у больных ишемической болезнью сердца / К. В. Дергилев [и др.] // Стволовые клетки и регенеративная медицина / под ред. В. А. Ткачука. – М., 2012. – С. 107–138.
11. Stem cells in regenerative cardiology / S. Arbatli [et al.] // Cell Biology and Translational Medicine / ed. K. Turksen. – Cham, 2018. – Vol. 1. – P. 37–53. – (Advances in Experimental Medicine and Biology ; Vol. 1079).
12. Functional cardiomyocytes derived from Isl1 cardiac progenitors via Bmp4 stimulation / E. Cagavi [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, N 12. – P. e110752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110752>
13. Cardiac stem cells and the failing heart / P. Anversa [et al.] // Cardiovascular regeneration and stem cell therapy / ed. : A. Leri, P. Anversa, W. H. Frishman. – Malden, 2007. – P. 201–211.
14. Le, T. Y. L. Cardiac progenitor cells for heart repair / T. Y. L. Le, J. J. H. Chong // Cell Death Discov. – 2016. – Vol. 2. – Art. 16052. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2016.52>
15. Adult cordial stem cells are multipotent and support myocardial regeneration / A. P. Beltrami [et al.] // Cell. – 2003. – Vol. 114, N 6. – P. 763–776. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00687-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00687-1)
16. OPLA scaffold, collagen I, and horse serum induce a higher degree of myogenic differentiation of adult rat cordial stem cells / V. Di Felice [et al.] // J. Cell Physiol. – 2009. – Vol. 221, N 3. – P. 729–739. <https://doi.org/10.1002/jcp.21912>
17. Scd1-derived cells are a source of myocardial renewal in the marine adult heart / S. Uchida // Stem Cell Reports. – 2013. – Vol. 1, N 5. – P. 397–410. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2013.09.004>
18. Postnatal isl-1<sup>+</sup> cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages / K.-L. Laugwitz [et al.] // Nature. – 2005. – Vol. 433, N 7026. – P. 647–653. <https://doi.org/10.1038/nature03215>
19. Cordial regeneration by resident stem and progenitor cells in the adult heart / S. Lyngbaek [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2007. – Vol. 102, N 2. – P. 101–114. <https://doi.org/10.1007/s00395-007-0638-3>
20. Isolation and expansion of adult cordial stem cells from human and marine heart / E. Messina [et al.] // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95, N 9. – P. 911–921. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000147315.71699.51>
21. Molecular basis for Flk-1 expression in hemato-cardiovascular progenitors in the mouse / H. Ishitobi [et al.] // Development. – 2011. – Vol. 138, N 24. – P. 5357–5368. <https://doi.org/10.1242/dev.065565>
22. The adult human heart as a source for stem cells: repair strategies with embryonic-like progenitor cells / H. C. Ott [et al.] // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 4, N S1. – P. S27–S39. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0771>
23. Meis1 regulates postnatal cardiomyocyte cell cycle arrest / A. I. Mahmoud [et al.] // Nature. – 2013. – Vol. 497, N 7448. – P. 249–253. <https://doi.org/10.1038/nature12054>
24. Endogenous cardiac stem cells / L. Barile [et al.] // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2007. – Vol. 50, N 1. – P. 31–48. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2007.03.005>
25. Cardiac stem cells and their niches / A. Leri [et al.] // Cardiovascular regeneration and stem cell therapy / ed. : A. Leri, P. Anversa, W. H. Frishman. – Malden, 2007. – P. 87–94.
26. Плотников, Е. Ю. Стволовые клетки в регенеративной терапии сердечных заболеваний: роль межклеточных взаимодействий / Е. Ю. Плотников, Д. Б. Зоров, Г. Т. Сухих // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 43–49.
27. Enhancement of functionality and therapeutic efficacy of cell-based therapy using mesenchymal stem cells for cardiovascular disease / C. W. Yun [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 4. – P. E982. <https://doi.org/10.3390/ijms20040982>
28. Chase, M. W. Multiple disseminated granulomata in sensitized guinea pigs / M. W. Chase // Ryumachi. – 1975. – Vol. 15, N 4. – P. 389–390.
29. Cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomized phase 1 trial / R. Bolli [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 378, N 9806. – P. 1847–1857. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61590-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61590-0)
30. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomized phase 1 trial / R. R. Makkar [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379, N 9819. – P. 895–904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60195-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60195-0)
31. Comprehensive proteomic analysis of mesenchymal stem cell exosomes reveals modulation of angiogenesis via nuclear factor-kappa B signaling / J. D. Anderson [et al.] // Stem Cells. – 2016. – Vol. 34, N 3. – P. 601–613. <https://doi.org/10.1002/stem.2298>
32. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review / E. Martin-Rendon [et al.] // Eur. Heart J. 2008. – Vol. 29, N 15. – P. 1807–1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn220>
33. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration / J. L. Spees [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 103, N 5. – P. 1283–1288. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510511103>
34. Huang, K. A new era of cardiac cell therapy: opportunities and challenges / K. Huang, S. Hu, K. Cheng // Adv. Health. Mater. – 2019. – Vol. 8, N 2. – P. e1801011. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801011>
35. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week / S. M. Davidson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 73, N 1. – P. 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.086>
36. Raposo, G. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends / G. Raposo, W. Stoorvogel // J. Cell Biol. – 2013. – Vol. 200, N 4. – P. 373–383. <https://doi.org/10.1083/jcb.201211138>

37. Regenerative cardiovascular therapies: stem cells and beyond / B. Wernly [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 6. – Pii E1420. <https://doi.org/10.3390/ijms20061420>
38. MiR-138 promotes induced pluripotent stem cell generation through the regulation of the p53 signaling / D. Ye [et al.] // *Stem Cells.* – 2012. – Vol. 30, N 8. – P. 1645–1654. <https://doi.org/10.1002/stem.1149>
39. Overexpression of microRNA-1 promotes cardiomyocyte commitment from human cardiovascular progenitors via suppressing WNT and FGF signaling pathways / T.-Y. Lu [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2013. – Vol. 63. – P. 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.07.019>
40. Human mesenchymal stem cells reprogram adult cardiomyocytes toward a progenitor-like state through partial cell fusion and mitochondria transfer / A. Acquistapace [et al.] // *Stem Cells.* – 2011. – Vol. 29, N 5. – P. 812–824. <https://doi.org/10.1002/stem.632>

## References

1. Tang J.-N., Cores J., Huang K., Cui X.-L., Luo L., Zhang J.-Y., Li T.-S., Quan L., Cheng K. Concise review: is cardiac cell therapy dead? Embarrassing trial outcomes and direction for the future. *Stem Cells Translational Medicine*, 2018, vol. 7, no. 4, pp. 354–359. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0196>
2. Rubina K. A., Akchurin R. A., Tkachuk V. A., Parfenova E. V. Cordial stem cells. *Biology of stem cells and cell technologies. Vol. 2.* Moscow, 2009, pp. 75–99 (in Russian).
3. Dergilev K. V., Rubina R. A., Sysoeva V. Yu., Gmysina A. I., Akchurin R. A., Parfenova E. V. Resident cardiac stem cells. *Autologous stem cells. Experimental research and trends in clinical application.* Moscow, 2009, pp. 383–428 (in Russian).
4. Bergmann O., Bhardwaj R. D., Bernard S., Zdunek S., Barnabé-Heider F., Walsh, S. [et al.]. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*, 2009, vol. 324, no. 5923, pp. 98–102. <https://doi.org/10.1126/science.1164680>
5. Hsieh P. C., Segers V. F., Davis M. E., MacGillivray C., Gannon J., Molkentin J. D., Robbins J., Lee R. T. Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury. *Nature Medicine*, 2007, vol. 13, no. 8, pp. 970–974. <https://doi.org/10.1038/nm1618>
6. Beltrami A. P., Urbanek K., Kajstura J., Yan S.-M., Finato N., Bussani R. [et al.]. Evidence that human cardiac myocytes divide after infarction. *New England Journal of Medicine*, 2001, vol. 344, no. 23, pp. 1750–1757. <https://doi.org/10.1056/nejm200106073442303>
7. Hosoda T., D'Amario D., Cabral-Da-Silva M. C., Zheng H., Padin-Iruegas M. E., Ogorek B. [et al.]. Clonality of mouse and human cardiomyogenesis *in vivo*. *Proceeding of the National Academy of Sciences of USA*, 2009, vol. 106, no. 40, pp. 17169–17174. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903089106>
8. Ellison G. M., Torella D., Karakikes I., Nadal-Ginard B. Myocyte death and renewal: modern concepts of cardiac cellular homeostasis. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2007, vol. 4, no. 1, pp. 552–559. <https://doi.org/10.1038/npcardio0773>
9. Cianflone E., Torella M., Chimenti C., De Angelis A., Beltrami A. P., Urbanek K., Rota M., Torella D. Adult cardiac stem cell aging: a reversible stochastic phenomenon. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, vol. 2019, art. 5813147, pp. 1–19. <https://doi.org/10.1155/2019/5813147>
10. Dergilev K. V., Rubina R. A., Sysoeva V. Yu., Tsokolaeva Z. I., Akchurin R. A., Parfenova E. V., Tkachuk V. A. C-kit positive resident stem cells of myocardium in patients with ischemic heart disease. *Stem Cells and Regenerative Medicine.* Moscow, 2012, pp. 107–138 (in Russian).
11. Arbatli S., Aslan G. S., Kocabaş F. Stem cells in regenerative cardiology. *Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 1079. Cell Biology and Translational Medicine (Vol. 1).* Cham, 2018, pp. 37–53.
12. Cagavi E., Bartulos O., Suh C. Y., Sun B., Yue Z., Jiang Z., Yue L., Y. Qyang. Functional cardiomyocytes derived from Isl-1 cardiac progenitors via Bmp4 stimulation. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 12, p. e110752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110752>
13. Anversa P., Urbanek K., Bearzi C., de Angelis A., Rota M. Cardiac stem cells and the failing heart. *Cardiovascular regeneration and stem cell therapy.* Malden, 2007, pp. 201–211.
14. Le T. Y. L., Chong J. J. H. Cardiac progenitor cells for heart repair. *Cell Death Discovery*, 2016, vol. 2, art. 16052. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2016.52>
15. Beltrami A. P., Barlucchi L., Torella D., Baker M., Limana F., Chimenti S. [et al.]. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*, 2003, vol. 114, no. 6, pp. 763–776. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00687-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00687-1)
16. Di Felice V., Ardizzone N. M., De Luca A., Marcianò V., Marino Gammazza A., Macaluso F., Manente L., Cappello F., de Luca A., Zummo G. OPLA scaffold, collagen I, and horse serum induce a higher degree of myogenic differentiation of adult rat cardiac stem cells. *Journal of Cellular Physiology*, 2009, vol. 221, no. 3, pp. 729–739. <https://doi.org/10.1002/jcp.21912>
17. Uchida S., De Gaspari P., Kostin S., Jenniches K., Kilic A., Izumiya Y. [et al.]. Scd1-derived cells are a source of myocardial renewal in the murine adult heart. *Stem Cell Reports*, 2013, vol. 1, no. 5, pp. 397–410. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2013.09.004>
18. Laugwitz K.-L., Moretti A., Lam J., Gruber P., Chen Y., Woodard S. [et al.]. Postnatal isl-1<sup>+</sup> cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature*, 2005, vol. 433, no. 7026, pp. 647–653. <https://doi.org/10.1038/nature03215>
19. Lyngbaek S., Schneider M., Hansen J. L., Sheikh S. P. Cardiac regeneration by resident stem and progenitor cells in the adult heart. *Basic Research in Cardiology*, 2007, vol. 102, no. 2, pp. 101–114. <https://doi.org/10.1007/s00395-007-0638-3>
20. Messina E., de Angelis L., Frati G., Morrone S., Chimenti S., Fiordaliso F. [et al.]. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circulation Research*, 2004, vol. 95, no. 9, pp. 911–921. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000147315.71699.51>

21. Ishitobi H., Wakamatsu A., Liu F., Azami T., Hamada M., Matsumoto K. [et al.]. Molecular basis for Flk-1 expression in hemato-cardiovascular progenitors in the mouse. *Development*, 2011, vol. 138, no. 24, pp. 5357–5368. <https://doi.org/10.1242/dev.065565>
22. Ott H. C., Matthiesen T. S., Brechtken J., Grindle S., Goh S.-K., Nelson W., Taylor D. A. The adult human heart as a source for stem cells: repair strategies with embryonic-like progenitor cells. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2007, vol. 4, no. S1, pp. S27–S39. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0771>
23. Mahmoud A. I., Kocabas F., Muralidhar S. A., Kimura W., Koura A. S., Thet S., Porrello E. R., Sadek H. A. Meis-1 regulates postnatal cardiomyocyte cell cycle arrest. *Nature*, 2013, vol. 497, no. 7448, pp. 249–253. <https://doi.org/10.1038/nature12054>
24. Barile L., Messina E., Giacomello A., Marbán E. Endogenous cardiac stem cells. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2007, vol. 50, no. 1, pp. 31–48. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2007.03.005>
25. Leri A., Boni A., Siggins R., Noscimbene A., Hosoda T. Cardiac stem cells and their niches. *Cardiovascular regeneration and Stem Cell Therapy*. Malden, 2007, pp. 87–94.
26. Plotnikov E. Yu., Zorov B., Sukhikh G. T. Stem cells in regenerative medicine in cardiac diseases: a role of intercellular interactions. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* [Cell transplantation and tissue engineering], 2009, vol. 4, no. 1, pp. 43–49 (in Russian).
27. Yun C. W., Lee S. H. Enhancement of functionality and therapeutic efficacy of cell-based therapy using mesenchymal stem cells for cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, no. 4, p. E982. <https://doi.org/10.3390/ijms20040982>
28. Chase M. W. Multiple disseminated granulomata in sensitized guinea pigs. *Ryumachi*, 1975, vol. 15, no. 4, pp. 389–390.
29. Bolli R., Chugh A. R., D’Amario D., Loughran J. H., Stoddard M. F., Ikram S. [et al.]. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*, 2011, vol. 378, no. 9806, pp. 1847–1857. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61590-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61590-0)
30. Makkar R. R., Smith R. R., Cheng K., Malliaras K., Thomson L. E., Berman D. [et al.]. Intracoronary cardio-sphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9819, pp. 895–904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60195-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60195-0)
31. Anderson J. D., Johansson H. J., Graham C. S., Vesterlund M., Pham M. T., Bramlett C. S. [et al.]. Comprehensive proteomic analysis of mesenchymal stem eReveals modulation of angiogenesis via nuclear factor-kappa B signaling. *Stem Cells*, 2016, vol. 34, no. 3, pp. 601–613. <https://doi.org/10.1002/stem.2298>
32. Martin-Rendon E., Brunskill S. J., Hyde C. J., Stanworth S. J., Mathur A., Watt S. M. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *European Heart Journal*, 2008, vol. 29, no. 15, pp. 1807–1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn220>
33. Spees J. L., Olson S. D., Whitney M. J., Prockop D. J. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, vol. 103, no. 5, pp. 1283–1288. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510511103>
34. Huang K., Hu S., Cheng K. A new era of cardiac cell therapy: opportunities and challenges. *Advanced Healthcare Materials*, 2019, vol. 8, no. 2, p. e1801011. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801011>
35. Davidson S. M., Ferdinandy P., Andreadou I., Bøtker H. E., Heusch G., Ibáñez B. [et al.]. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia reperfusion injury: JACC review topic of the week. *Journal of the College of Cardiology*. 2019, vol. 73, no. 1, pp. 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.086>
36. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *Journal of Cell Biology*, 2013, vol. 200, no. 4, pp. 373–383. <https://doi.org/10.1083/jcb.201211138>
37. Wernly B., Mirna M., Rezar R., Prodinge C., Jung C., Podesser B. K., Kiss A., Hoppe U. C., Lichtenauer M. Regenerative cardiovascular therapies: stem cells and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, no. 6, pii E1420. <https://doi.org/10.3390/ijms20061420>
38. Ye D., Wang G., Liu Y., Huang W., Wu M., Zhu S., Jia W., Deng A. M., Liu H., Kang J. miRNA-138 promotes induced pluripotent stem cell generation through the regulation of the p53 signaling. *Stem Cells*, 2012, vol. 30, no. 8, pp. 1645–1654. <https://doi.org/10.1002/stem.1149>
39. Lu T.-Y., Lin B., Li Y., Arora A., Han L., Cui C., Coronello C., Sheng Y., Benos P. V., Yang L. Overexpression of microRNA-1 promotes cardiomyocyte commitment from human cardiovascular progenitors via suppressing WNT and FGF signaling pathways. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 63, pp. 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.07.019>
40. Acquistapace A., Bru T., Lesault P. F., Figeac F., Coudert A. E., le Coz O. [et al.]. Human mesenchymal stem cells reprogram adult cardiomyocytes toward a progenitor-like state through partial cell fusion and mitochondria transfer. *Stem Cells*, 2011, vol. 29, no. 5, pp. 812–824. <https://doi.org/10.1002/stem.632>

### Информация об авторе

Волотовский Игорь Дмитриевич – академик, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220073, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: volotovski@yahoo.com

### Information about the author

Igor D. Volotovski – Academician, D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220073, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: volotovski@yahoo.com