УДК 61

DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-3-34-43

КЛЕТОЧНЫЕ ПЛАСТЫ НА ОСНОВЕ КАРДИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПРОДУЦИРУЮТ ПРОАНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА И ОКАЗЫВАЮТ ЛОКАЛЬНОЕ СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ КАПИЛЛЯРОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

К.В. Дергилев¹, З.И. Цоколаева^{1,2}, Ю.Д. Василец¹, И.Б. Белоглазова¹, Е.В. Парфенова^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, Российская Федерация, 121552; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д. Лыткарино, 777, Московская область, Российская Федерация, 140083; ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Ленинские горы, 1, Москва, Российская Федерация, 119991

Основные положения

- Разработаны простейшие тканеинженерные конструкции на основе пластов клеток кардиосфер, которые формируют микроокружение, обеспечивающее сохранение жизнеспособности прогениторных клеток *in vitro* и *in vivo*.
- Сформированные клеточные пласты продуцируют проангиогенные факторы роста, секреция которых повышается в условиях гипоксии.
- Трансплантация клеточных пластов на эпикардальную поверхность сердца после инфаркта миокарда способствовала локальному повышению капилляризации зоны повреждения.

Актуальность	Использование тканеинженерных конструкций, моделирующих естественное микроокружение клеток, поддерживающих их жизнеспособность и функциональные свойства, является новым перспективным направлением лечения заболеваний ишемической природы. Однако механизмы, обеспечивающие эффективность такого вида лечения и условия выбора оптимальной популяции прогениторных клеток, остаются малоизученными.
Цель	Исследовать профиль секреции проангиогенных факторов роста клетками кардиосфер, формирующими клеточные пласты (КП), и влияние трансплантации конструкции на восстановление капилляров после инфаркта.
Материалы и методы	Для создания КП на основе клеток кардиосфер использованы чашки с термочувствительным покрытием. Характеристику КП выполняли с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания и коммерческого набора для определения проангиогенных факторов Mouse Angiogenesis Antibody Array (R&D, США). Оценку ангиогенных свойств клеточного графта <i>in vivo</i> проводили на модели инфаркта миокарда у крыс.
Результаты	Обнаружено, что сформированные КП секретируют факторы, участвующие в регуляции васкуло- и ангиогенеза. При этом культивирование КП в условиях умеренной гипоксии (3% O ₂) приводило к повышению секреции проангиогенных факторов VEGF и PlGF, FGF1, FGF2, эндотелина 1, а также MMP9, регулирующей уровень VEGF и участвующей в ремоделировании внеклеточного матрикса. Трансплантация КП на эпикардальную поверхность сердца после инфаркта способствует сохранению жизнеспособности клеток и локальному повышению васкуляризации зоны повреждения.
Заключение	Использование КП на основе клеток кардиосфер, обладающих проангиогенными свойствами и возможностью поддерживать посттрансплантационную выживаемость клеток, может рассматриваться в качестве перспективного подхода для разработки новых средств лечения заболеваний сердца.
Ключевые слова	Кардиосферы • Клеточные пласты • Капиллярогенез

Поступила в редакцию: 01.07.2021; поступила после доработки: 13.08.2021; принята к печати: 02.09.2021

Для корреспонденции: Константин Владимирович Дергилев, doctorkote@gmail.com; адрес: ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, Россия, 121552

Corresponding author: Konstantin V. Dergilev, doctorkote@gmail.com, address: 3rd Cherepkovskaya St., 15a, Moscow, Russia, 121552

CARDIAC PROGENITOR CELL SHEETS SECRETE PROANGIOGENIC GROWTH FACTORS AND LOCALLY ACTIVATE CAPILLAROGENESIS AFTER INFARCTION

K.V. Dergilev¹, Z.I. Tsokolaeva^{1,2}, Yu.D. Vasilets¹, I.B. Beloglazova¹, E.V. Parfenova^{1,3}
¹ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya St., 15a, Moscow, Russian Federation, 121552; ² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 777, Lytkarino, Russian Federation, 140083; ³ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie gory, Moscow, Russian Federation, 119991

Highlights

- Constructing multilayered cell sheet structure resulted in a favorable microenvironment that ensures the viability and proliferation of progenitor cells *in vitro* and *in vivo*.
- Cardiosphere-derived cell sheets secrete multiple growth factors, and the levels of the proangiogenic activity are increasing under hypoxic conditions.
- Cell sheet transplantation on the epicardial surface of the heart after myocardial infarction ensures cell viability and local increase in capillarization of the damaged area.

Background

The application of tissue-engineered constructs that simulate the natural microenvironment of cells, maintain their viability and functional properties, is a new promising route for the treatment of ischemic diseases. However, the mechanisms that ensure the effectiveness of this type of treatment and the principles of choosing the optimal population of progenitor cells remain poorly understood.

Aim

To study the profile of secretion of proangiogenic growth factors of cardiosphere-derived cell sheet (CS), and to study the effect of their transplantation on postinfarction myocardial vascularization.

Methods

Assembly of cardiosphere-derived cell sheets were performed on thermosensitive culture plates. Characterization of cell sheets was performed using immunofluorescence staining and a commercial kit for the determination of proangiogenic factors "Mouse Angiogenesis Antibody Array". The evaluation of the angiogenic properties of the cell graft *in vivo* was carried out using a rat myocardial infarction model.

Results

It was found that the cardiosphere-derived cell sheet secrete factors involved in the regulation of vasculo-/angiogenesis. At the same time, the cultivation of cell sheets under hypoxic conditions (3% O₂) led to an increase in the secretion of proangiogenic factors VEGF and PlGF, FGF-1, FGF-2, endothelin-1, as well as MMP-9, which is involved in extracellular matrix remodeling. Cell sheet transplantation on the epicardial surface of the heart after myocardial infarction ensures cell viability and local increase in capillarization of the damaged area.

Conclusion

Thus, the application of cardiosphere-derived cell sheets, which have proangiogenic properties and ability to maintain post transplantation cell survival, can be considered as a promising approach for the development of new methods of therapy for heart diseases.

Keywords

Cardiosphere • Cell sheets • Capillarogenesis

Received: 01.07.2021; received in revised form: 13.08.2021; accepted: 02.09.2021

Список сокращений

КП – клеточные пласты

Введение

Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность многие годы служат ведущими

причинами заболеваемости и смертности населения во всем мире [1]. Около половины пациентов с коронарной болезнью нуждаются в эндоваскулярной

или хирургической реваскуляризации миокарда. Однако для ряда больных существуют ограничения по использованию этих методов, связанные с диффузным поражением миокарда, патологией ствола левой коронарной артерии, многососудистым поражением или наличием сопутствующих заболеваний, что существенно повышает риск возникновения осложнений после вмешательства [2, 3]. В связи с этим внимание исследователей привлечено к разработке новых подходов, направленных на стимуляцию васкуляризации поврежденного сердца. Клинические исследования использования генной терапии на основе векторов, кодирующих проангиогенные факторы роста, показали ограниченную эффективность и невозможность длительного поддержания терапевтического эффекта [4, 5]. В связи с этим другой перспективной концепцией стало применение комбинации клеточной терапии и биоинженерных решений как способа лечения пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью нового уровня [6, 7]. К ним относятся 3D-конструкции, созданные на основе комбинации прогениторных клеток и синтетического или нативного матрикса-носителя, которые обеспечивают пространственные межклеточные взаимодействия, образование градиента биологически активных соединений и кислорода [8, 9]. Особый интерес могут представлять конструкции (клеточные пласты (КП) по типу cell sheet), состоящие из слоев прогениторных клеток и наработанного ими внеклеточного матрикса [10–12]. Для их создания могут быть использованы клетки кардиальных сфероидов (кардиосфер), образованные гетерогенной популяцией прогениторных клеток миокарда, способные к мультипотентной дифференцировке и обладающие высокой паракринной активностью [6, 13]. Предполагается, что применение КП может обеспечить точное позиционирование трансплантата для локального воздействия на зону ишемии, позволит повысить выживаемость клеток, их секреторную активность, а также эффективность терапии.

Цель исследования – оценить профиль секреции проангиогенных факторов роста клетками кардиосфер, формирующими КП, и исследовать влияние трансплантации конструкции на восстановление капилляров после инфаркта миокарда.

Материалы и методы

Экспериментальные животные

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar и самцах мышей линии C57BL/6J (исследование секреции проангиогенных факторов роста), приобретенных в питомнике лабораторных животных «Пушино» (Пушино, Россия). Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде в соответствии с требованиями ГОСТ. Эвтаназию проводили после ингаляционной наркотизации изоплюраном (Piramal Healthcare, Индия) методом дисло-

кации шейного отдела позвоночника. Все необходимые манипуляции выполняли в соответствии с Директивой № 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, использующихся для научных целей». Исследование одобрено этическим комитетом института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Получение кардиосфер и формирование клеточных пластов

Для получения кардиосферообразующих клеток методом эксплантной культуры и сборки сфероидов использовали протокол, описанный ранее [14]. Для сборки КП суспензию клеток кардиосфер крысы высаживали на культуральные чашки (370 000 клеток /см² площади поверхности) Nunc™ Dishes with UpCell™ Surface (Thermo Scientific, США), имеющие термочувствительное покрытие, и культивировали в течение 72 ч в среде IMDM (Gibco, США), дополненной 5% фетальной бычьей сывороткой (ATCC, США), 100 ед/мл пенициллина и стрептомицина (Gibco). Для открепления полученных КП культуральные чашки помещали на хладагент и инкубировали при комнатной температуре, что приводило к спонтанному откреплению пласта.

Моделирование инфаркта миокарда и трансплантация клеток

Инфаркт миокарда был индуцирован перевязкой передней нисходящей коронарной артерии крыс Wistar по методу, описанному ранее [15]. Для трансплантации использовали КП, сформированные на основе клеток кардиосфер, помеченных флуоресцентным красителем CM Dil (Invitrogen, США) в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя реагента. Трансплантацию КП проводили в соответствии с протоколом, описанным ранее [10, 12]. С помощью низкоадгезионной мембраны КП переносили на область ишемии, обеспечивая точное позиционирование и сохранение исходной адгезионной поверхности, а затем тщательно расправляли складки с помощью игольчатого пинцета. Для адгезии КП к эпикардальной поверхности сердца животных содержали на аппарате искусственной вентиляции легких в течение 30 мин, после чего проводили послойное ушивание раны. Животным контрольной группы выполняли моделирование ИМ без трансплантации КП. В каждой экспериментальной группе (группа контроля и трансплантации КП) было по 12 животных. Эвтаназию животных проводили на 3-й и 7-й дни после начала эксперимента.

Оценка секреции проангиогенных факторов роста

Для оценки проангиогенных факторов роста использовали коммерческий набор Mouse Angiogenesis

Antibody Array (R&D, США). Перед проведением эксперимента сформированные КП, собранные на основе клеток мыши, депривировали в бессывороточной среде IMDM (Gibco, США) в течение 12 ч. Далее КП промывали, заливали бессывороточную среду IMDM и инкубировали в условиях нормоксии (21% O₂) или гипоксии (3% O₂) в течение 48 ч. Полученные кондиционные среды центрифугировали (600g 10 мин) и использовали для анализа.

Гистологическая оценка клеточных пластов и капилляров в зоне повреждения

Замороженные криосрезы КП сердец фиксировали 3,7% параформальдегидом (20 мин) и промывали фосфатно-солевым буфером (5 мин). При оценке внутриклеточных маркеров дополнительно проводили обработку срезов 0,1% раствором Тритона X-100 (5 мин). Срезы миокарда блокировали раствором, содержащим 1% бычьего сывороточного альбумина, 10% сыворотки донора вторых антител в фосфатно-солевом буфере (30 мин). После этого криосрезы окрашивали антителами к белкам внеклеточного матрикса коллаген 1 (Abcam, США), коллаген 3 (Abcam), фибронектин (Abcam), коннексин 43 (Abcam), маркерам Ki-67 (Abcam), cleaved caspase-3 (Cell signaling, США), Pecam (CD31) (Becton Dickinson, США) в течение 1 ч, промывали и окрашивали антителами, конъюгированными с AlexaFluor 488, AlexaFluor 594 (Invitrogen, США; 1 ч при 37 °C). Для оценки локализации сформированных сосудов проводили иммуногистохимическое окрашивание антителами к Pecam (CD31) и реагентами из коммерческого набора ABC Elite kit (Vector lab, США). Анализ капилляризации зоны, расположенной около КП, проводили путем подсчета CD31-позитивных структур без просвета на 6–11 уровнях (шаг между уровнями 250 мкм). Представлены данные по числу капилляров в поле зрения.

Микроскопия и анализ изображений

Клетки и криосрезы миокарда анализировали на флуоресцентном микроскопе Zeiss AxioObserver A1 (Carl Zeiss, Германия) с программным обеспечением Axiovision 4.8 (Carl Zeiss).

Статистический анализ

Данные представлены в формате среднее значение ± стандартное отклонение. При анализе данных использовали U-критерий Манна – Уитни. Статистический анализ выполнен с применением программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты

Проведенные исследования показали, что культивирование клеток кардиосфер на чашках с термочувствительным покрытием обеспечивает сборку многослойного КП и его последующее открепление

с сохранением структуры (рис. 1). Полученные конструкции состояли из 5–6 слоев клеток, формирующих коннексин 43-содержащие щелевые контакты и окруженных белками внеклеточного матрикса (коллаген 1, коллаген 3, фибронектин) (см. рис. 1, a–d). Около 5% клеток, преимущественно расположенных по краю конструкции, экспрессировали маркер пролиферации Ki-67 (см. рис. 1, e), что в совокупности с отсутствием маркеров апоптоза (активированная каспаза 3) (см. рис. 1, f) указывало

Рисунок 1. Характеристика КП, сформированного на основе клеток кардиосфер, *in vitro*. Репрезентативные изображения иммунофлуоресцентного окрашивания срезов КП антителами к маркерам: фибронектин (A, зеленый), коллаген 1 (B, красный), коллаген 3 (C, красный), коннексин 43 (D, зеленый), Ki-67 (E, зеленый), активированная форма каспазы 3 (F, зеленый); G – график количественной оценки проангиогенных факторов роста, секретируемых клетками КП в условиях нормо- и гипоксии; * $p < 0,05$, $M \pm SD$, $n = 3$

Figure 1. Characteristics of cardiosphere-derived cell sheets *in vitro*. Representative images of immunofluorescent staining of sections of cell sheets with antibodies to markers: fibronectin (A, green), collagen 1 (B, red), collagen 3 (C, red), connexin-43 (D, green), Ki-67 (E, green), an activated form of caspase 3 (F, green); G – graph of quantitative assessment of proangiogenic growth factors secreted by CS cells under conditions of normoxia and hypoxia; * $p < 0,05$, $M \pm SD$, $n = 3$

на сохранение жизнеспособности клеток в составе клеточной конструкции. Диаметр сформированной тканеинженерной конструкции составлял $1,37 \pm 0,26$ см ($M \pm SD$, $n = 5$). Средняя толщина – 98 ± 8 мкм ($M \pm SD$, $n = 7$).

Обнаружено, что сформированные КП секретируют факторы, участвующие в регуляции васкуло-ангиогенеза (см. рис. 1, g). При этом культивирование КП в условиях умеренной гипоксии (3% O_2) приводило к повышению секреции проангиогенно-

го фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарного фактора роста (PIGF), факторов роста фибробластов 1, 2 (FGF1, FGF2), эндотелина 1, а также матричной металлопротеиназы 9 (MMP9), участвующей в ремоделировании внеклеточного матрикса.

Для проверки проангиогенной активности КП выполнена трансплантация конструкции на эпикардальную поверхность сердца после экспериментального инфаркта миокарда у крысы. Исследование криосрезов сердец на 7-й день после трансплантации показало, что клеточный графт плотно прилежит к поверхности сердца (рис. 2). На 7-й день эксперимента положение конструкции сохранялось, наблюдались признаки перераспределения клеток и их миграции в направлении нижележащих слоев сердечной стенки. Показано, что клетки в составе КП сохраняют жизнеспособность и способны к делению (рис. 2, a, b). Обнаружено, что число пролиферирующих клеток (CM-DIL+ Ki-67+ клеток) составляло 18 ± 12 в поле зрения ($M \pm SD$, $n = 12$), при этом в составе клеточного графта выявлены единичные CM-DIL+ клетки, содержащие маркер апоптоза – активированную каспазу 3, что указывает на низкий уровень апоптоза в трансплантате при способности к пролиферации. Сохранение миграционной активности клеток, способности к пролиферации и низкий уровень апоптоза после трансплантации КП из клеток кардиосфер, вероятно, были обусловлены васкуляризацией клеточного графта. В составе КП обнаруживались сосудистые структуры, экспрессирующие маркер CD31 (см. рис. 2, b). При этом сформированные капилляры не коэкспрессировали два маркера CM Dil и CD31, что косвенно указывает на прорастание эндогенных сосудов в клеточный графт, вероятно, за счет секреции клетками пласта ангиогенных факторов.

Морфометрические исследования показали, что интенсивное формирование сосудистых структур происходит не только в составе клеточного графта, но и зонах, расположенных в непосредственной близости от места трансплантации. После трансплантации КП плотность сосудов была в 3 раза выше в нижележащих слоях сердечной стенки, расположенных в непосредственной близости от клеточного графта, в сравнении с сердцами животных контрольной группы (см. рис. 2, d). При этом достоверных различий по содержанию сосудов в удаленных перинфарктных областях у животных обеих групп не выявлено, что указывает на локальное специфическое воздействие трансплантата.

Обсуждение

Сохранение выживаемости и возможность интеграции трансплантированных клеток являются наиболее важными факторами, обеспечивающими эффективность клеточной терапии [16]. В большинстве

Рисунок 2. Характеристика КП, сформированных на основе клеток кардиосфер, после трансплантации на эпикардальную поверхность сердца крысы после экспериментального инфаркта. *A* – репрезентативные изображения окрашивания криосрезов сердца крысы (после трансплантации КП) антителами к маркеру Ki-67 (зеленый); клетки КП помечены красным флуоресцентным красителем CM Dil, стрелки указывают на Ki-67+ клетки в составе КП. *B* – репрезентативные изображения окрашивания криосрезов сердца крысы (после трансплантации КП) антителами к активированной каспазе 3 (зеленый); клетки КП помечены красным флуоресцентным красителем CM Dil, стрелки указывают на Ki-67+ клетки в составе КП. *C* – репрезентативные изображения окрашивания криосрезов сердца (контроль (слева), сердце после трансплантации КП (справа)) антителами к эндотелиальному маркеру CD31 (коричневый). *D* – график количественной оценки числа капилляров в области трансплантации КП и контрольных сердцах на 7-й день после моделирования инфаркта миокарда у крысы

Figure 2. Characteristics of cardiosphere-derived cell sheets after transplantation onto epicardial surface of the infarcted rat heart. *A* – Representative images of staining of cryosections of the rat heart (after CS transplantation) with antibodies to the Ki67 marker (green). The cells of the cell sheet are labeled with the red fluorescent dye CM Dil. Arrows indicate Ki67+ cells within the CS. *B* – Representative images of staining of rat heart cryosections (after CS transplantation) with antibodies to cleaved caspase 3 (green). The cells of the cell sheet are labeled with the red fluorescent dye CM Dil. Arrows indicate Ki67+ cells in the CP. *C* – Representative images of the staining of cryosections of the heart (control (left), heart after transplantation of CS (right)) with antibodies to the endothelial marker CD31 (brown). *D* – graph of the quantitative assessment of the number of capillaries in the area of CS transplantation and control hearts on day 7 after modeling myocardial infarction in a rat

исследований доставка клеток в миокард осуществлена с помощью интрамиокардиальных или интракоронарных инъекций, которые обеспечивают низкий уровень посттрансплантационной выживаемости и снижение терапевтической активности клеток вследствие отсутствия специфического микроокружения, контролирующего их функции [17, 18]. Область инфаркта характеризуется низким содержанием кислорода, содержит высокий уровень факторов воспаления, измененное соотношение компонентов внеклеточного матрикса и увеличенные показатели жесткости, что нарушает жизнеспособность трансплантированных клеток и приводит к их гибели в течение первых нескольких дней после трансплантации [19, 20]. В связи с этим возникает необходимость в создании «платформы», способной длительно поддерживать жизнеспособность, фенотипические и функциональные характеристики клеток. Относительно простым и доступным решением может служить их трансплантация в составе простейших тканеинженерных конструкций в виде КП (по типу cell sheet). В период сборки КП формируется трехмерное микроокружение, нарабатываются белки внеклеточного матрикса, развиваются межклеточные контакты, воссоздаются принципы метаболического и секреторного регулирования. Это способствует специализированному перераспределению клеток разных типов и поддержанию их жизнеспособности как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

Заключение

Обнаружено, что сформированные КП продуцируют широкий спектр факторов, участвующих в ангиогенезе и, что немаловажно, их продукция существенно возрастает при гипоксии, т. е. в условиях, имитирующих микроокружение после трансплантации. Это можно объяснить стабилизацией в условиях гипоксии фактора, индуцируемого гипоксией, – HIF (hypoxia-induced factor), который способен активировать транскрипцию генов-мишеней, среди которых VEGF, PlGF, ангиопоэтин 1

(ANGPT1), ANGPT2, фактор 1 стромального происхождения (SDF1) и фактор роста тромбоцитов В (PDGFB) [21–24]. Вероятно, создание градиента проангиогенных факторов роста после трансплантации КП может служить стимулом для активации сохраненных эндотелиальных клеток и мобилизации гетерогенной популяции ангиогенных прогениторных клеток, что обеспечивает ремоделирование и сборку сосудов в зоне повреждения [25–28].

Отдельный вклад в этот процесс могут вносить экзосомы, высвобождаемые клетками кардиосфер. В ранее проведенных исследованиях Е. Marbán и соавт. введение экзосом в миокард мышей с инфарктом усиливало васкуляризацию зоны повреждения, увеличивало долю жизнеспособного миокарда, подавляло воспаление, способствовало пролиферации кардиомиоцитов и восстановлению функции сердца [29]. Все это делает КП на основе клеток кардиосфер, секретирующие ростовые факторы и внеклеточные везикулы, крайне привлекательным «инструментом» создания новых методов лечения заболеваний сердца [29–31]. С учетом данных о том, что для образования КП могут быть использованы клетки из постмортального сердца [32, 33], сохраняющие регенеративные свойства после трансплантации, открываются перспективы создания аллогенных биомедицинских клеточных продуктов.

Конфликт интересов

К.В. Дергилев заявляет об отсутствии конфликта интересов. З.И. Цоколаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Д. Василец заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Б. Белоглазова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Парфенова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 18-015-00430 и РНФ 17-15-01368П (характеристика клеточных пластов *in vitro*).

Информация об авторах

Дергилев Константин Владимирович, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории ангиогенеза института экспериментальной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-2712-4997

Цоколаева Зоя Ивановна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории ангиогенеза института экспериментальной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Author Information Form

Dergilev Konstantin V., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Angiogenesis, Institute of Experimental Cardiology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Cardiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0003-2712-4997

Tsokolaeva Zoya I., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Angiogenesis, Institute of Experimental Cardiology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Cardiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the Laboratory of Experimental Research, V. A. Negovsky

Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований научно-исследовательского института общей реаниматологии имени В.А. Неговского федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; **ORCID** 0000-0003-2441-6062

Василец Юлия Дмитриевна, лаборант-исследователь лаборатории ангиогенеза института экспериментальной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6367-3785

Белоглазова Ирина Борисовна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории ангиогенеза института экспериментальной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2345-3681

Парфенова Елена Викторовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор руководитель лаборатории ангиогенеза, директор института экспериментальной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; заведующая лабораторией постгеномных технологий в медицине факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0969-5780

Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology of the Ministry of Health of the Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2441-6062

Vasilets Yulia D., Laboratory Assistant at the Laboratory of Angiogenesis, Institute of Experimental Cardiology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Cardiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6367-3785

Beloglazova Irina B., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Angiogenesis, Institute of Experimental Cardiology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Cardiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2345-3681

Parfenova Elena V., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Angiogenesis, Institute of Experimental Cardiology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Cardiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Head of the Laboratory of Postgenomic Technologies in Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0969-5780

Вклад авторов в статью

ДКВ – получение данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЦЗИ – получение данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ВЮД – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БИБ – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПЕВ – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

DKV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

CZI – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

VYuD – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BIB – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PEV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomasoni D., Adamo M., Anker M.S., von Haehling S., Coats A.J.S., Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3505-30. doi: 10.1002/ehf2.13124.
2. Fattouch K., Guccione F. The Role of Surgical Treatment of Severe Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure. *Cardiol Clin.* 2021;39(2):185-188. doi: 10.1016/j.ccl.2021.01.012.

3. Hetzer R., Javier M.F.D.M., Wagner F., Loebe M., Javier Delmo E.M. Organ-saving surgical alternatives to treatment of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):213-225. doi: 10.21037/cdt-20-285.
4. Korpela H., Järveläinen N., Siimes S., Lampela J., Airaksinen J., Valli K., Turunen M., Pajula J., Nurro J., Ylä-Herttuala S. Gene therapy for ischaemic heart disease and heart

failure. *J Intern Med.* 2021;290(3):567-582. doi: 10.1111/joim.13308.

5. Zachary I., Morgan R.D. Therapeutic angiogenesis for cardiovascular disease: biological context, challenges, prospects. *Heart.* 2011;97(3):181-9. doi: 10.1136/hrt.2009.180414.

6. Дергилев К.В., Василец Ю.Д., Цоколаева З.И., Зубкова Е.С., Парфенова Е.В. Перспективы клеточной терапии инфаркта миокарда и сердечной недостаточности на основе клеток кардиосфер. *Терапевтический архив.* 2020;92(4):111-120. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000634.

7. Mancuso A., Barone A., Cristiano M.C., Cianflone E., Fresta M., Paolino D. Cardiac Stem Cell-Loaded Delivery Systems: A New Challenge for Myocardial Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7701. doi: 10.3390/ijms21207701.

8. Wang L., Serpooshan V., Zhang J. Engineering Human Cardiac Muscle Patch Constructs for Prevention of Post-infarction LV Remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:621781. doi: 10.3389/fcvm.2021.621781. eCollection 2021.

9. Wu X., Wu S., Kawashima H., Hara H., Ono M., Gao C., Wang R., Lunardi M., Sharif F., Wijns W., Serruys P.W., Onuma Y. Current perspectives on bioresorbable scaffolds in coronary intervention and other fields. *Expert Rev Med Devices.* 2021;18(4):351-365. doi: 10.1080/17434440.2021.1904894.

10. Dergilev K.V., Shevchenko E.K., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Boldyreva M.A., Menshikov M.Y., Ratner E.I., Penkov D., Parfyonova Y.V. Cell Sheet Comprised of Mesenchymal Stromal Cells Overexpressing Stem Cell Factor Promotes Epicardium Activation and Heart Function Improvement in a Rat Model of Myocardium Infarction. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9603. doi: 10.3390/ijms21249603.

11. Boldyreva M.A., Shevchenko E.K., Molokotina Y.D., Makarevich P.I., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Penkov D., Hsu M.N., Hu Y.C., Parfyonova Y.V. Transplantation of Adipose Stromal Cell Sheet Producing Hepatocyte Growth Factor Induces Pleiotropic Effect in Ischemic Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3088. doi: 10.3390/ijms20123088.

12. Dergilev K., Tsokolaeva Z., Makarevich P., Beloglazova I., Zubkova E., Boldyreva M. E., Ratner E., Dykanov D., Menshikov M., Ovchinnikov A., Ageev F. Parfyonova Ye. C-Kit Cardiac Progenitor Cell Based Cell Sheet Improves Vascularization and Attenuates Cardiac Remodeling following Myocardial Infarction in Rats. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3536854. doi: 10.1155/2018/3536854.

13. Ashur C., Frishman W.H. Cardiosphere-Derived Cells and Ischemic Heart Failure. *Cardiol Rev.* 2018;26(1):8-21. doi: 10.1097/CRD.0000000000000173.

14. Дергилев К.В., Василец Ю.Д., Цоколаева З.И., Парфенова Е.В. Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1) регулирует сборку кардиальных сфероидов. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2020;4:262-266. doi: 10.47056/1814-3490-2020-4-262-266.

15. Traktuev D.O., Tsokolaeva Z.I., Shevelev A.A., Talitskiy K.A., Stepanova V.V., Johnstone B.H., Rahmat-Zade T.M., Kapustin A.N., Tkachuk V.A., March K.L., Parfyonova Y.V. Urokinase gene transfer augments angiogenesis in ischemic skeletal and myocardial muscle. *Mol Ther.* 2007;15(11):1939-46. doi: 10.1038/sj.mt.6300262.

16. Grunewald M., Avraham I., Dor Y., Bachar-Lustig E., Itin A., Jung S., Chimenti S., Landsman L., Abramovitch R., Keshet E. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell.* 2006;124(1):175-89. doi: 10.1016/j.cell.2005.10.036.

17. Liu Z., Mikrani R., Zubair H.M., Taleb A., Naveed M., Baig M.M.F.A., Zhang Q., Li C., Habib M., Cui X., Sembatya K.R., Lei H., Zhou X. Systemic and local delivery of mesenchymal stem cells for heart renovation: Challenges and innovations. *Eur J Pharmacol.* 2020;876:173049. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173049.

18. Hematti P. Role of Extracellular Matrix in Cardiac Cellular Therapies. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1098:173-188. doi: 10.1007/978-3-319-97421-7_9.

19. Beliën H., Evens L., Hendriks M., Bito V., Bronckaers A. Combining stem cells in myocardial infarction: The road to superior repair? *Med Res Rev.* 2021 Jun 11. doi: 10.1002/med.21839. Online ahead of print.

20. Zhang M., Methot D., Poppa V., Fujio Y., Walsh K., Murry C.E. Cardiomyocyte grafting for cardiac repair: graft cell death and anti-death strategies. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(5):907-21. doi: 10.1006/jmcc.2001.1367.

21. Zimna A., Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. *Biomed Res Int.* 2015;2015:549412. doi: 10.1155/2015/549412.

22. Kelly B.D., Hackett S.F., Hirota K., Oshima Y., Cai Z., Berg-Dixon S., Rowan A., Yan Z., Campochiaro P.A., Semenza G.L. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1. *Circ Res.* 2003;93(11):1074-81. doi: 10.1161/01.RES.0000102937.50486.1B.

23. Ceradini D.J., Kulkarni A.R., Callaghan M.J., Tepper O.M., Bastidas N., Kleinman M.E., Capla J.M., Galiano R.D., Levine J.P., Gurtner G.C. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med.* 2004;10(8):858-64. doi: 10.1038/nm1075.

24. Simon M.P., Tournaire R., Pouyssegur J. The angiopoietin-2 gene of endothelial cells is up-regulated in hypoxia by a HIF binding site located in its first intron and by the central factors GATA-2 and Ets-1. *J Cell Physiol.* 2008;217(3):809-18. doi: 10.1002/jcp.21558.

25. Takahashi T., Kalka C., Masuda H., Chen D., Silver M., Kearney M., Magner M., Isner J.M., Asahara T. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med.* 1999;5(4):434-8. doi: 10.1038/7434.

26. Kinnaird T., Stabile E., Burnett M.S., Epstein S.E. Bone-marrow-derived cells for enhancing collateral development: mechanisms, animal data, and initial clinical experiences. *Circ Res.* 2004;95(4):354-63. doi: 10.1161/01.RES.0000137878.26174.66.

27. Grant M.B., May W.S., Caballero S., Brown G.A., Guthrie S.M., Mames R.N., Byrne B.J., Vaught T., Spoerri P.E., Peck A.B., Scott E.W. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med.* 2002;8(6):607-12. doi: 10.1038/nm0602-607.

28. Rehman J., Li J., Orschell C.M., March K.L. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation.* 2003;107(8):1164-9. doi: 10.1161/01.cir.0000058702.69484.a0.

29. Ibrahim A.G., Cheng K., Marbán E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Reports.* 2014;2(5):606-19. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.04.006.

30. Hirai K., Ousaka D., Fukushima Y., Kondo M., Eitoku T., Shigemitsu Y., Hara M., Baba K., Iwasaki T., Kasahara S., Ohtsuki S., Oh H. Cardiosphere-derived exosomal microRNAs for myocardial repair in pediatric dilated cardiomyopathy. *Sci Transl Med.* 2020 Dec 9;12(573):eabb3336. doi: 10.1126/scitranslmed.abb3336.

31. Bittle G.J., Morales D., Pietris N., Parchment N., Parsell D., Peck K., Deatricks K.B., Rodriguez-Borlado L., Smith R.R., Marbán L., Kaushal S. Exosomes isolated from human cardiosphere-derived cells attenuate pressure overload-induced right ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 162(3):975-986.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.06.154.

32. Malliaras K., Li T.S., Luthringer D., Terrovitis J., Cheng K., Chakravarty T., Galang G., Zhang Y., Schoenhoff F., Van Eyk J., Marbán L., Marbán E. Safety and efficacy of allogeneic

cell therapy in infarcted rats transplanted with mismatched cardiosphere-derived cells. *Circulation*. 2012;125(1):100-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042598.

33. Chakravarty T., Henry T.D., Kittleson M., Lima J., Siegel R.J., Slipczuk L., Pogoda J.M., Smith R.R., Malliaras K., Marbán L., Ascheim D.D., Marbán E., Makkar R.R. Allogeneic

cardiosphere-derived cells for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction: the Dilated cardiomyopathy Intervention with Allogeneic Myocardially-regenerative Cells (DYNAMIC) trial. *EuroIntervention*. 2020;16(4):e293-e300. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00035.

REFERENCES

1. Tomasoni D., Adamo M., Anker M.S., von Haehling S., Coats A.J.S., Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3505-30. doi: 10.1002/ehf2.13124.

2. Fattouch K., Guccione F. The Role of Surgical Treatment of Severe Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure. *Cardiol Clin*. 2021;39(2):185-188. doi: 10.1016/j.ccl.2021.01.012.

3. Hetzer R., Javier M.F.D.M., Wagner F., Loebe M., Javier Delmo E.M. Organ-saving surgical alternatives to treatment of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):213-225. doi: 10.21037/cdt-20-285.

4. Korpela H., Järveläinen N., Siimes S., Lampela J., Airaksinen J., Valli K., Turunen M., Pajula J., Nurro J., Ylä-Herttuala S. Gene therapy for ischaemic heart disease and heart failure. *J Intern Med*. 2021;290(3):567-582. doi: 10.1111/joim.13308.

5. Zachary I., Morgan R.D. Therapeutic angiogenesis for cardiovascular disease: biological context, challenges, prospects. *Heart*. 2011;97(3):181-9. doi: 10.1136/hrt.2009.180414.

6. Dergilev K.V., Vasilets Iu.D., Tsokolaeva Z.I., et al. Perspectives of cell therapy for myocardial infarction and heart failure based on cardiosphere cells. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (4): 111–120 (in Russian). doi: 10.26442/00403660.2020.04.000634.

7. Mancuso A., Barone A., Cristiano M.C., Cianflone E., Fresta M., Paolino D. Cardiac Stem Cell-Loaded Delivery Systems: A New Challenge for Myocardial Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7701. doi: 10.3390/ijms2107701.

8. Wang L., Serpooshan V., Zhang J. Engineering Human Cardiac Muscle Patch Constructs for Prevention of Post-infarction LV Remodeling. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:621781. doi: 10.3389/fcvm.2021.621781. eCollection 2021.

9. Wu X., Wu S., Kawashima H., Hara H., Ono M., Gao C., Wang R., Lunardi M., Sharif F., Wijns W., Serruys P.W., Onuma Y. Current perspectives on bioresorbable scaffolds in coronary intervention and other fields. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(4):351-365. doi: 10.1080/17434440.2021.1904894.

10. Dergilev K.V., Shevchenko E.K., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Boldyreva M.A., Menshikov M.Y., Ratner E.I., Penkov D., Parfyonova Y.V. Cell Sheet Comprised of Mesenchymal Stromal Cells Overexpressing Stem Cell Factor Promotes Epicardium Activation and Heart Function Improvement in a Rat Model of Myocardium Infarction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9603. doi: 10.3390/ijms21249603.

11. Boldyreva M.A., Shevchenko E.K., Molokotina Y.D., Makarevich P.I., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Penkov D., Hsu M.N., Hu Y.C., Parfyonova Y.V. Transplantation of Adipose Stromal Cell Sheet Producing Hepatocyte Growth Factor Induces Pleiotropic Effect in Ischemic Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3088. doi: 10.3390/ijms20123088.

12. Dergilev K., Tsokolaeva Z., Makarevich P., Beloglazova I., Zubkova E., Boldyreva M. E., Ratner E., Dyikanov D., Menshikov M., Ovchinnikov A., Ageev F. Parfyonova Ye. C-Kit Cardiac Progenitor Cell Based Cell Sheet Improves Vascularization and Attenuates Cardiac Remodeling following Myocardial Infarction in Rats. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3536854. doi: 10.1155/2018/3536854.

13. Ashur C., Frishman W.H. Cardiosphere-Derived Cells

and Ischemic Heart Failure. *Cardiol Rev*. 2018;26(1):8-21. doi: 10.1097/CRD.0000000000000173.

14. Dergilev K.V., Vasilets Yu.D., Tsokolaeva Z.I., Parfenova E.V. Transforming Growth Factor β 1 (TGF β 1) regulates the assembly of cardiac spheroids. *Cell Technologies in Biology and Medicine*. 2020;4:262-266 (in Russian). doi: 10.47056/1814-3490-2020-4-262-266.

15. Traktuev D.O., Tsokolaeva Z.I., Shevelev A.A., Talitskiy K.A., Stepanova V.V., Johnstone B.H., Rahmat-Zade T.M., Kapustin A.N., Tkachuk V.A., March K.L., Parfyonova Y.V. Urokinase gene transfer augments angiogenesis in ischemic skeletal and myocardial muscle. *Mol Ther*. 2007;15(11):1939-46. doi: 10.1038/sj.mt.6300262.

16. Grunewald M., Avraham I., Dor Y., Bachar-Lustig E., Itin A., Jung S., Chimenti S., Landsman L., Abramovitch R., Keshet E. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell*. 2006;124(1):175-89. doi: 10.1016/j.cell.2005.10.036.

17. Liu Z., Mikrani R., Zubair H.M., Taleb A., Naveed M., Baig M.M.F.A., Zhang Q., Li C., Habib M., Cui X., Sembatya K.R., Lei H., Zhou X. Systemic and local delivery of mesenchymal stem cells for heart renovation: Challenges and innovations. *Eur J Pharmacol*. 2020;876:173049. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173049.

18. Hematti P. Role of Extracellular Matrix in Cardiac Cellular Therapies. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1098:173-188. doi: 10.1007/978-3-319-97421-7_9.

19. Beliën H., Evens L., Hendriks M., Bito V., Bronckers A. Combining stem cells in myocardial infarction: The road to superior repair? *Med Res Rev*. 2021 Jun 11. doi: 10.1002/med.21839. Online ahead of print.

20. Zhang M., Methot D., Poppa V., Fujio Y., Walsh K., Murry C.E. Cardiomyocyte grafting for cardiac repair: graft cell death and anti-death strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(5):907-21. doi: 10.1006/jmcc.2001.1367.

21. Zimna A., Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. *Biomed Res Int*. 2015;2015:549412. doi: 10.1155/2015/549412.

22. Kelly B.D., Hackett S.F., Hirota K., Oshima Y., Cai Z., Berg-Dixon S., Rowan A., Yan Z., Campochiaro P.A., Semenza G.L. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1. *Circ Res*. 2003;93(11):1074-81. doi: 10.1161/01.RES.0000102937.50486.1B.

23. Ceradini D.J., Kulkarni A.R., Callaghan M.J., Tepper O.M., Bastidas N., Kleinman M.E., Capla J.M., Galiano R.D., Levine J.P., Gurtner G.C. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*. 2004;10(8):858-64. doi: 10.1038/nm1075.

24. Simon M.P., Tournaire R., Pouyssegur J. The angiopoietin-2 gene of endothelial cells is up-regulated in hypoxia by a HIF binding site located in its first intron and by the central factors GATA-2 and Ets-1. *J Cell Physiol*. 2008;217(3):809-18. doi: 10.1002/jcp.21558.

25. Takahashi T., Kalka C., Masuda H., Chen D., Silver M., Kearney M., Magner M., Isner J.M., Asahara T. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*. 1999;5(4):434-8. doi: 10.1038/7434.

26. Kinnaird T., Stabile E., Burnett M.S., Epstein S.E. Bone-marrow-derived cells for enhancing collateral development: mechanisms, animal data, and initial clinical experiences. *Circ Res.* 2004;95(4):354-63. doi: 10.1161/01.RES.0000137878.26174.66.
27. Grant M.B., May W.S., Caballero S., Brown G.A., Guthrie S.M., Mames R.N., Byrne B.J., Vaught T., Spoerri P.E., Peck A.B., Scott E.W. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med.* 2002;8(6):607-12. doi: 10.1038/nm0602-607.
28. Rehman J., Li J., Orschell C.M., March K.L. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation.* 2003;107(8):1164-9. doi: 10.1161/01.cir.0000058702.69484.a0.
29. Ibrahim A.G., Cheng K., Marbán E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Reports.* 2014;2(5):606-19. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.04.006.
30. Hirai K., Ousaka D., Fukushima Y., Kondo M., Eitoku T., Shigemitsu Y., Hara M., Baba K., Iwasaki T., Kasahara S., Ohtsuki S., Oh H. Cardiosphere-derived exosomal microRNAs for myocardial repair in pediatric dilated cardiomyopathy. *Sci Transl Med.* 2020 Dec 9;12(573):eabb3336. doi: 10.1126/scitranslmed.abb3336.
31. Bittle G.J., Morales D., Pietris N., Parchment N., Parsell D., Peck K., Deatrick K.B., Rodriguez-Borlado L., Smith R.R., Marbán L., Kaushal S. Exosomes isolated from human cardiosphere-derived cells attenuate pressure overload-induced right ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 162(3):975-986.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.06.154.
32. Malliaras K., Li T.S., Luthringer D., Terrovitis J., Cheng K., Chakravarty T., Galang G., Zhang Y., Schoenhoff F., Van Eyk J., Marbán L., Marbán E. Safety and efficacy of allogeneic cell therapy in infarcted rats transplanted with mismatched cardiosphere-derived cells. *Circulation.* 2012;125(1):100-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042598.
33. Chakravarty T., Henry T.D., Kittleson M., Lima J., Siegel R.J., Slipeck L., Pogoda J.M., Smith R.R., Malliaras K., Marbán L., Ascheim D.D., Marbán E., Makkar R.R. Allogeneic cardiosphere-derived cells for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction: the Dilated cardiomyopathy iNtervention with Allogeneic Myocardially-regenerative Cells (DYNAMIC) trial. *EuroIntervention.* 2020;16(4):e293-e300. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00035.

Для цитирования: Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Василец Ю.Д., Белоглазова И.Б., Парфенова Е.В. Клеточные пласты на основе кардиальных прогениторных клеток продуцируют проангиогенные факторы роста и оказывают локальное стимулирующее воздействие на формирование капилляров после инфаркта миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(3): 34-43. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-34-43

To cite: Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Vasilets Yu.D., Beloglazova I.B., Parfenova E.V. Cardiac progenitor cell sheets secrete proangiogenic growth factors and locally activate capillarogenesis after infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(3): 34-43. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-34-43