

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЗЕНХИМНЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО И ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Козырев И. А.¹, Головкин А. С.¹, Игнатъева Е. С.¹,
Докшин П. М.¹, Грехов Е. В.¹, Гордеев М. Л.¹, Первунина Т. М.¹,
Костарева А. А.¹, Малашичева А. Б.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Козырев Иван Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dr.kozyrev@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 11.10.2019
и принята к печати 29.10.2019.*

Резюме

Цель. Фенотипический анализ мезенхимных клеток сердца от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки и тетрадой Фалло.

Методы. В исследование включены мезенхимные клетки сердца от 8 пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки и от 18 пациентов с тетрадой Фалло, которым выполнена радикальная коррекция порока. С помощью метода проточной цитометрии оценивался уровень экспрессии CD31, CD34, CD90, CD117, CD146, CD166, PDGFRB на поверхности клеток.

Результаты. Установлено, что мезенхимные клетки сердца от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки статистически значимо отличаются от таковых, полученных от пациентов с тетрадой Фалло, по поверхностным маркерам CD90 и PDGFRB. Уровень экспрессии последнего имеет тенденцию к снижению с возрастом у пациентов с тетрадой Фалло.

Заключение. Клетки, полученные из ткани миокарда от пациентов с тетрадой Фалло и от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки, имеют характеристики мезенхимных стволовых клеток. Найденные различия между клетками от двух групп пациентов указывают на то, что патология может влиять на фенотип мезенхимных клеток сердца. По-видимому, стволовые свойства мезенхимных клеток сердца имеют тенденцию к снижению с возрастом.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки, мезенхимные клетки сердца.

Для цитирования: Козырев И.А., Головкин А.С., Игнатъева Е.С. и др. Фенотипическая характеристика мезенхимных клеток сердца, полученных от пациентов с тетрадой Фалло и дефектом межжелудочковой перегородки. Трансляционная медицина. 2019;6(5):16–23.

CHARACTERIZATION OF MESENCHYMAL HEART CELLS OBTAINED FROM PATIENTS WITH TETRALOGY OF FALLOT AND VENTRICULAR SEPTAL DEFECT

Kozyrev I. A.¹, Golovkin A. S.¹, Ignatieva E. S.¹, Dokshin P. M.¹, Grekhov E. V.¹, Gordeev M. L.¹, Pervunina T. M.¹, Kostareva A. A.¹, Malashicheva A. B.^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kozyrev Ivan A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: dr.kozyrev@gmail.com

Received 11 October 2019; accepted
29 October 2019.

Abstract

Objective. Phenotypic analysis of cardiac mesenchymal cells from patients with a ventricular septal defect and tetralogy of Fallot.

Methods. The study included cardiac mesenchymal cells from 8 patients with ventricular septal defect and from 18 patients with tetralogy of Fallot who underwent surgery. Using the flow cytometry method, the content of the following antigens on the cell surface was evaluated: CD31, CD34, CD90, CD117, CD146, CD166, PDGFRB.

Results. Cardiac mesenchymal cells from patients with ventricular septal defect are statistically significantly different from patients with tetralogy of Fallot in surface markers CD90 and PDGFRB. The content of a stem cell marker PDGFRB tends to decrease with age in patients with tetralogy of Fallot.

Conclusion. The cells obtained from myocardial tissue from patients with tetralogy of Fallot and from patients with ventricular septal defects have characteristics of mesenchymal stem cells. The differences found between the cells from the two groups of patients indicate that pathology can affect the phenotype of cardiac mesenchymal cells. Apparently, the stem properties of the mesenchymal heart cells tend to decrease with age.

Key words: congenital heart defects, tetralogy of Fallot, ventricular septal defect, mesenchymal heart cells.

For citation: Kozyrev IA, Golovkin AS, Ignatieva ES et al. Characterization of mesenchymal heart cells obtained from patients with tetralogy of Fallot and ventricular septal defect. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(5):16–23. (In Russ.)

Список сокращений: ВПС — врожденный порок сердца, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, МКС — мезенхимные клетки сердца, ПЖ — правый желудочек, ТФ — тетрада Фалло, CD — кластер дифференцировки (clusters of differentiation), CD31 — мембранный белок, участвующий в межклеточных контактах эндотелиальных клеток, CD34 — трансмембранный белок, участвующий в межклеточных контактах, CD90 — мембранный белок фибробластов, CD146 — мембранный белок, участвующий в межклеточных

контактах эндотелиальных клеток, CD166 — мембранный белок, относится к классу молекул клеточной адгезии, c-kit (CD117) — рецептор фактора стволовых клеток (stem cell growth factor receptor), Isl-1 — маркер популяции клеток предшественников, участвующих в росте правого желудочка и части левого желудочка (Insulin gene enhancer protein), PDGFRB (CD140b) — тромбоцитарный рецептор фактора роста В (Platelet derived growth factor receptor B), Sca-1 — антиген стволовых клеток (Stem cells antigen-1).

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) занимают одну из лидирующих позиций среди показателей смертности у детей до одного года. ВПС включают в себя широкий спектр патологий сердечно-сосудистой системы. Самым частым из всех врожденных пороков сердца является дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), а самым частым цианотическим, или синим, пороком сердца — тетрада Фалло (ТФ), которая включает в себя, кроме дефекта межжелудочковой перегородки, стеноз выходного отдела правого желудочка, выраженную гипертрофию правого желудочка (ПЖ) и декстропозицию аорты, которая располагается непосредственно над межжелудочковым дефектом. ТФ является пороком сердца, при котором присутствует обструкция пути тока крови в легочное русло и одновременное наличие сброса неоксигенированной крови из правого в левые отделы сердца и затем в системный кровоток [1].

Наиболее распространенной стратегией лечения пациентов с тяжелыми ВПС, к которым относятся такие пороки, как тетрада Фалло и синдром гипоплазии левого желудочка, является хирургическое вмешательство. Успехи в этой области обусловили тот факт, что популяция людей с ВПС ежегодно растет, и эти пациенты достигают взрослого возраста. Это, в свою очередь, ставит вопросы о новых стратегиях лечения для оптимизации отдаленных результатов. Возможности терапии стволовыми клетками различного происхождения рассматриваются как все более реальные, и в настоящий момент проходит несколько клинических испытаний с использованием стволовых клеток сердца [2, 3].

В настоящее время общепризнано, что миокард способен регенерировать. Изучается несколько стратегий для повторного заселения поврежденного миокарда. Соматические стволовые клетки, в том числе клетки, полученные из сердца, костного мозга, жировой ткани и даже циркулирующих немиокардиальных предшественников, являются основными типами клеток, которые могут приводить к возникновению кардиомиоцитов, которые теоретически могут быть использованы в клинических испытаниях [4]. Проведенные исследования показали значительное улучшение функции правого желудочка у пациентов с проведенными вмешательствами по сравнению с таковым у пациентов без аналогичной терапии. Еще одним видом стволовых клеток, которые могут быть задействованы в терапии ВПС, являются так называемые резидентные стволовые клетки сердца [5]. Среди предполагаемых клеток сердца человека, обладающих

стволовыми свойствами, были описаны и охарактеризованы несколько популяций: c-kit (CD117)-позитивные клетки, Cardiosphere-derived клетки, Sca-1-позитивные клетки, «Side-population» клетки, Isl-1-позитивные клетки и другие мезенхимные клетки сердца, не имеющие строго определенного маркера конкретных клеточных линий [6–11]. В связи с этим существуют некоторые терминологические разногласия, связанные с обозначением данных клеток [12, 13].

В литературе и научном сообществе в настоящий момент ведутся жаркие споры о том, существуют ли стволовые (прогениторные) клетки сердца, отличаются ли они от мезенхимных клеток сердца и фибробластов сердца [14, 15]. В данной работе использован термин «мезенхимные клетки сердца» (МКС).

Целью нашего исследования являлась фенотипическая характеристика мезенхимных клеток сердца от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки и тетрадой Фалло по уровню экспрессии маркеров мезенхимных стромальных клеток и маркеров стволовых клеток c-kit (CD117) и PDGFRB (CD140b).

Материалы и методы

Пациенты

Протокол клинических исследований был одобрен локальным комитетом по этике Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова и соответствовал принципу Хельсинкской декларации. Все представители пациентов давали информированное согласие.

Образцы тканей были собраны во время хирургических вмешательств в Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова. Клинические данные пациентов представлены в таблице 1. При устранении дефекта межжелудочковой перегородки собирали фрагменты правого предсердия (n = 68). При коррекции тетрады Фалло были забраны фрагменты правого желудочка (n = 18).

Первичные культуры

МКС из ткани миокарда получали, культивировали и дифференцировали, как описано ранее [16]. Полученные из операционной образцы размельчались на небольшие кусочки и инкубировались в растворе коллагеназы II (Worthington) (1 мг/мл) в течение 2 часов при 37 °C. Затем клеточную суспензию пропускали через сито 40 мкм, центрифугировали при 300 g в течение 5 минут и клетки ресуспендировали в ростовой среде [(22,5 % EGM-2 (Stem Cell, США), 67,5 % M199, 10 % фетальной

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

Диагноз	ДМЖП	ТФ
Количество пациентов	8	18
Пол муж, n (%)	4 (50 %)	8 (45 %)
Возраст на момент операции, дни	120 (30–2395)	150 (1–5840)
Ассоциированные генетические синдромы	0	0
SpO ₂ (%)	100	85 (65–100)
Цианоз (SpO ₂ ≤ 85 %), n (%)	0	6 (33 %)
Предыдущие паллиативные операции, n (%)	0	5 (28 %)
Антеградный паллиатив, n	0	2
Шунт, n	0	3
Тип ткани	ПП	ПЖ

Примечания: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ТФ — тетрада Фалло, SpO₂ — сатурация, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек.

бычьей сыворотки (Hyclone) 1х заменимые аминокислоты, 50 единиц/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (Thermo Fisher Scientific)], заселяли на покрытый 0,1 % желатином культуральный флакон и культивировали. После размножения клетки культивировали в чашках Петри (Corning, США) в ростовой среде при 37 °C и 5 % CO₂. В экспериментах использовали клетки 3 пассажа.

Окрашивание для проточной цитометрии

Иммунофенотип МКС оценивали с использованием метода проточной лазерной цитометрии, выполненного на CytoFlex S (Beckman Coulter, США), оснащенного фиолетовым (405 нм), желто-зеленым (561 нм), красным (638 нм) и синим (488 нм) лазерами с переставляемыми полосовыми оптическими фильтрами. Клетки ресуспендировали в 100 мкл PBS, содержащего 1 % бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США), инкубировали в течение 20 минут при 20 °C в темноте с моноклональными антителами (АТ) в следующих комбинациях: 1) анти-CD34 APC (Beckman Coulter, США, IM2472U), анти-CD31 PE (Beckman Coulter, США, IM2409); 2) анти-CD146 PE (Beckman Coulter, США, A07483), анти-CD117 (c-kit) (Biolegend, США, Cat. #313206); 3) анти-CD166 PE (Beckman Coulter, США, A22361); 4) анти-CD90 PE (Beckman Coulter, США, IM1840U). Неокрашенные клетки использовали в качестве отрицательного контроля.

Первичное гейтирование клеток проводили в логарифмических шкалах прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния. Для исключения дебриса был выставлен порог шкале FSC. Для анализа флюоресценции строили однопараметровые гисто-

граммы и двухпараметровые графики. Для каждого образца анализировали не менее 10 000 клеток. Для анализа данных использовалось программное обеспечение Cytexpert 2.1 (Beckman Coulter) и Kaluza 2.0 (Beckman Coulter).

Статистика

Полученные результаты анализировали с использованием программной среды Graph Pad Prism. Группы сравнивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Значение $p \leq 0,05$ считалось значимым.

Результаты

Анализ содержания маркеров мезенхимных стромальных клеток в культуре клеток сердца от пациентов с ТФ и ДМЖП

Были получены клеточные культуры из образцов ткани миокарда от пациентов с ТФ и пациентов с ДМЖП в качестве группы сравнения. После 3 пассажей клетки были фенотипированы методом проточной лазерной цитометрии согласно общепринятым критериям с целью определения их фенотипа [17] (рис. 1). В целом клетки продемонстрировали мезенхимальный фенотип с некоторым разбросом по содержанию маркеров среди пациентов обеих групп. Мы наблюдали низкое содержание маркера CD117 (c-kit) во всех полученных линиях в обеих группах пациентов, что было ранее описано для подобных клеточных линий [16]. Также были обнаружены статистически значимые различия между группами пациентов по уровню экспрессии CD31 (PECAM-1) и CD90. Клетки, полученные от пациентов с ТФ, имели более высокую экспрессию CD31 и более низкую CD90 по сравнению с клет-

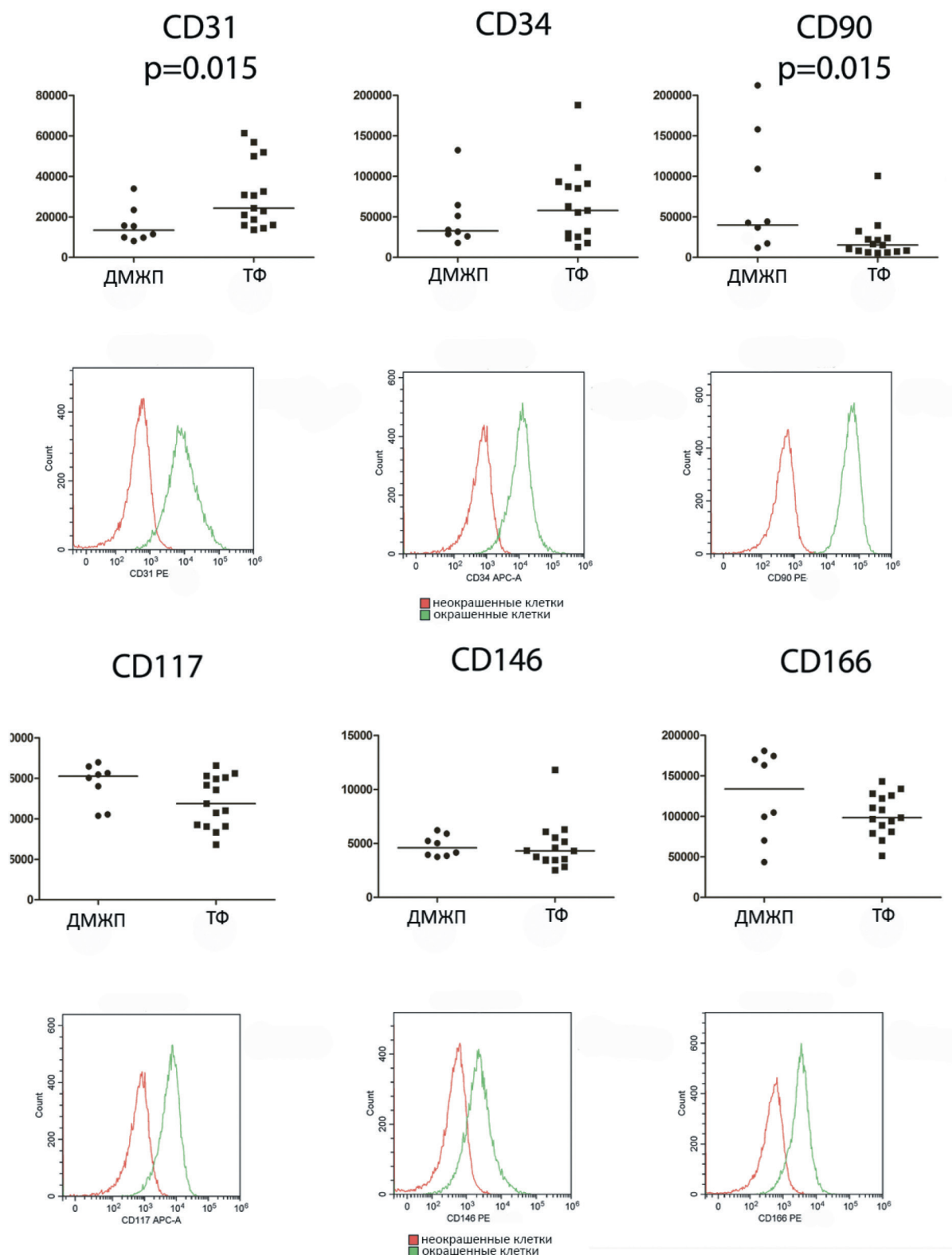


Рис. 1. Результаты фенотипирования культур мезенхимных клеток сердца (МКС) от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и от пациентов с тетрадой Фалло (ТФ).

Нижняя панель показывает экспрессию указанных маркеров в репрезентативной популяции МКС. Красные линии обозначают неокрашенные клетки, зеленые линии — окрашенные соответствующими моноклональными антителами. Верхняя панель представляет точечные графики, соответствующие линиям МКС от пациентов с ДМЖП и ТФ. Точка представляет среднюю флуоресценцию для данной линии МКС. Группы сравниваются с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; горизонтальные линии представляют медиану; значения $p < 0,05$ отмечены на графике. ДМЖП: $n = 8$; ТФ: $n = 15$; вертикальная ось представляет интенсивность флуоресценции

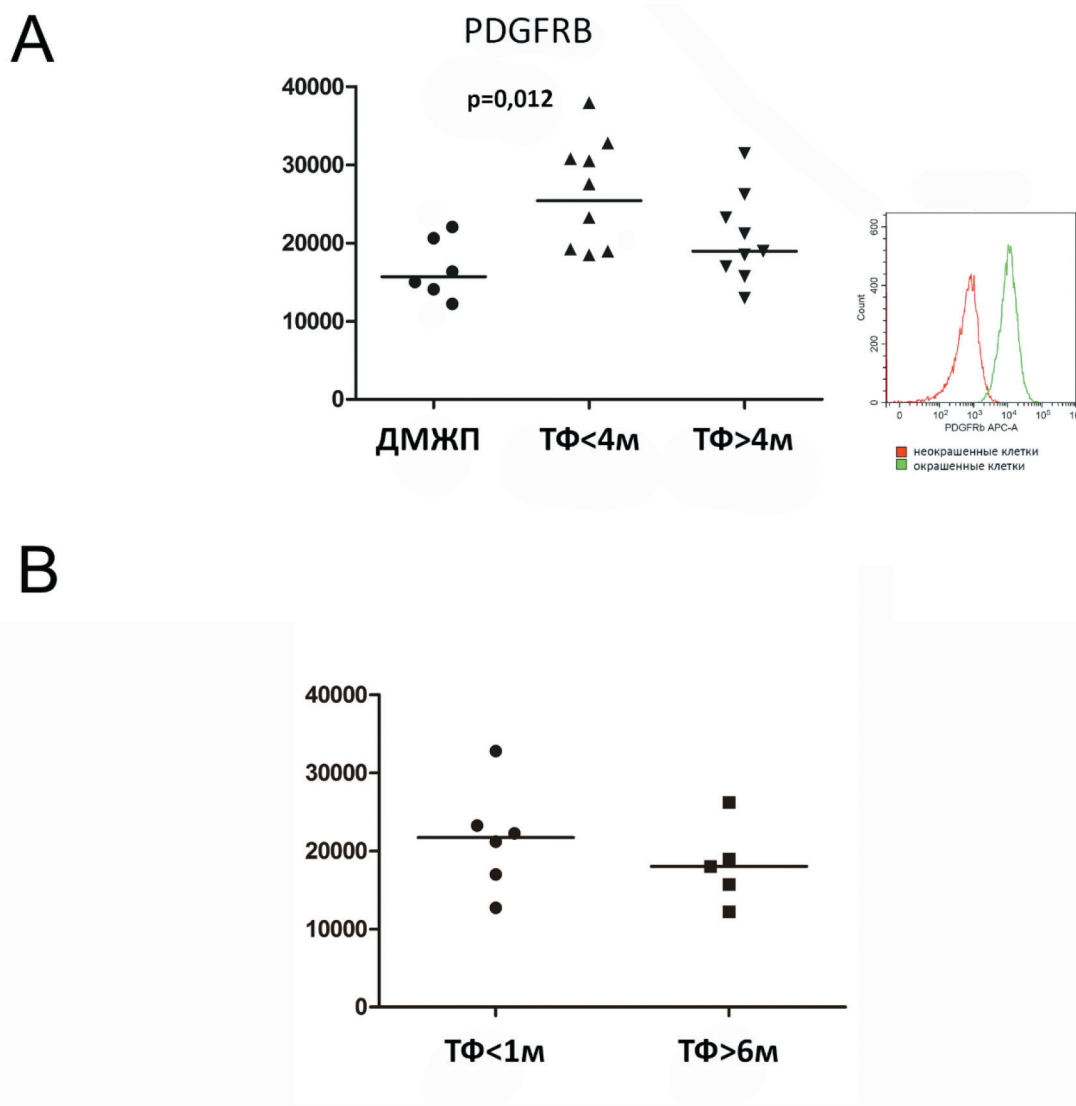


Рис. 2. Анализ экспрессии PDGFRB с помощью проточной цитометрии в МКС, полученных от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и с тетрадой Фалло (ТФ) различного возраста:

А — сравнение содержания PDGFRB между МКС пациентов с ДМЖП ($n = 6$), пациентов с ТФ в возрасте до 4 месяцев ($ТФ < 4 м$, $n = 9$) и пациентов с ТФ старше 4 месяцев ($ТФ > 4 м$, $n = 9$). Левая панель показывает экспрессию PDGFRB в репрезентативной популяции МКС. Правая панель представляет пунктирные графики, соответствующие линиям МКС от пациентов с ДМЖП и ТФ. Точка представляет среднюю флуоресценцию для данной линии МКС;

В — сравнение содержания PDGFRB между МКС пациентов с ТФ в возрасте до 1 месяца ($ТФ < 1 м$, $n = 6$) и МКС пациентов с ТФ старше 6 месяцев ($ТФ > 6 м$, $n = 5$). Вертикальная ось представляет интенсивность флуоресценции

ками, полученными от пациентов с ДМЖП (рис. 1).

Анализ содержания PDGFRB в мезенхимных клетках сердца от пациентов с ТФ и ДМЖП

В ряде работ была продемонстрирована лучшая регенеративная способность МКС, полученных от новорожденных [18–20]. Однако в ходе нашей работы мы не наблюдали различий в эффективности получения МКС от пациентов в зависимости от возраста: линии МКС удавалось получить от пациентов всех возрастов от 0 до 12 лет, а также от пациентов с ТФ и ДМЖП, с примерно одинако-

вой эффективностью.

Рецепторы PDGF регулируют образование мезенхимных клеток из мезодермы [21, 22]. Предполагается, что передача сигналов PDGF играет роль в поддержании фенотипа стволовых клеток; ингибирование рецепторов PDGF индуцирует мезодермальную мезенхиму с эндотелиальным потенциалом [23]. Мы наблюдали увеличение экспрессии CD31 и снижение CD90 на клетках пациентов с ТФ (рис. 2). Клетки, полученные от пациентов младше 4 месяцев, имели более высокий уровень экспрес-

сии PDGFRB, чем клетки от пациентов с ДМЖП. Кроме того, МКС от новорожденных пациентов имели немного более высокий уровень экспрессии PDGFRB по сравнению с МКС от пациентов старше 6 месяцев, но с пограничной значимостью.

Обсуждение

Тетрада Фалло является наиболее распространенным, тяжелым цианотическим врожденным пороком сердца. Клеточные и молекулярные механизмы этого дефекта развития остаются неизвестными.

Мезенхимные клетки сердца, называемые в литературе также стволовыми, или клетками-предшественниками кардиомиоцитов, в последнее время начали использовать в ряде клинических испытаний с целью улучшения функции сердца у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца [3, 24, 25]. Эти испытания дали некоторые многообещающие результаты и положили начало исследованиям свойств стволовости МКС и родственных клеток [18–20]. Ряд исследований подчеркивают важность возраста пациентов при рассмотрении свойств МКС. Так, в недавнем исследовании [19] было продемонстрировано очевидное снижение свойств стволовости МКС для пациентов в возрасте менее 1 месяца и более 40 лет. В то же время в другой работе показано, что кардиомиогенный потенциал клеток, получаемых из кардиосфер, одинаков в течение первого года жизни [20].

В нашей работе мы наблюдали некоторое снижение уровня экспрессии стволового маркера PDGFRB по мере взросления пациентов с тетрадой Фалло. Необходимы дальнейшие исследования стволовых свойств таких клеток с использованием функциональных тестов.

Найденные нами различия в уровне экспрессии CD90 и CD31 между клетками от пациентов с ТФ и ДМЖП указывают на то, что свойства мезенхимных клеток, получаемых из сердца пациентов, зависят от конкретной патологии, что открывает возможности для изучения молекулярно-генетических механизмов конкретного заболевания на относительно доступном материале. Такие исследования в целом будут важны с учетом разработок подходов клеточной терапии, активно ведущихся в данной области.

Несмотря на предварительные обнадеживающие результаты [26–29], еще предстоит преодолеть значительные проблемы, прежде чем лечение стволовыми клетками будет считаться адекватной и эффективной альтернативой или полезным дополнением к хирургическому вмешательству для пациентов с ВПС. Существующая литература в этой области довольно ограничена, и понятно, что требуются

прежде всего фундаментальные исследования клеток, потенциально пригодных к терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Karl TR, Stocker C. Tetralogy of Fallot and Its Variants. *Pediatric critical care medicine*. 2016;17(8 Suppl 1):S330–336.
2. Bittle GJ, Morales D, Deatrick KB et al. Stem cell therapy for hypoplastic left heart syndrome: mechanism, clinical application, and future directions. *Circ Res*. 2018;123(2):288–300.
3. Ishigami S, Ohtsuki S, Eitoku T et al. Intracoronary cardiac progenitor cells in single ventricle physiology: the PERSEUS (cardiac progenitor cell infusion to treat univentricular heart disease) randomized phase 2 trial. *Circ Res*. 2017;120(7):1162–1173.
4. Tsilimigras DI, Oikonomou EK, Moris D et al. Stem cell therapy for congenital heart disease: a systematic review. *Circulation*. 2017;136(24):2373–2385.
5. Bollini S, Smart N, Riley PR. Resident cardiac progenitor cells: at the heart of regeneration. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(2):296–303.
6. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114(6):763–776.
7. Hierlihy AM, Seale P, Lobe CG et al. The post-natal heart contains a myocardial stem cell population. *FEBS Lett*. 2002;530(1–3):239–243.
8. Messina E, De Angelis L, Frati G et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res*. 2004;95(9):911–921.
9. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(21):12313–12318.
10. Leite CF, Almeida TR, Lopes CS, Dias da Silva VJ. Multipotent stem cells of the heart-do they have therapeutic promise? *Front Physiol*. 2015;6:123.
11. Chong JJ, Chandrakanthan V, Xaymardan M et al. Adult cardiac-resident MSC-like stem cells with a prepericardial origin. *Cell Stem Cell*. 2011;9(6):527–540.
12. Sultana N, Zhang L, Yan J et al. Resident c-kit(+) cells in the heart are not cardiac stem cells. *Nat Commun*. 2015;6:8701.
13. Epstein JA. A time to press reset and regenerate cardiac stem cell biology. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):95–96.
14. Zuppo DA, Tsang M. Fusion heals the broken-hearted. *Ann Transl Med*. 2018;6(Suppl 1):S21.
15. Maliken BD, Kanisicak O, Karch J et al. Gata4-dependent differentiation of c-Kit+—derived endothelial cells underlies artefactual cardiomyocyte regeneration in the heart. *Circulation*. 2018;138(10):1012–1024.
16. Smits AM, van Vliet P, Metz CH et al. Human cardiomyocyte progenitor cells differentiate into functional mature cardiomyocytes: an in vitro model for studying human cardiac physiology and pathophysiology. *Nat Protoc*. 2009;4(2):232–243.

17. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317.
 18. Mishra R, Vijayan K, Colletti EJ et al. Characterization and functionality of cardiac progenitor cells in congenital heart patients. *Circulation*. 2011;123(4):364–373.
 19. Sharma S, Mishra R, Bigam GE et al. A deep proteome analysis identifies the complete secretome as the functional unit of human cardiac progenitor cells. *Circ Res*. 2017;120(5):816–834.
 20. Traister A, Patel R, Huang A et al. Cardiac regenerative capacity is age- and disease-dependent in childhood heart disease. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200342.
 21. Betsholtz C, Karlsson L, Lindahl P. Developmental roles of platelet-derived growth factors. *Bioessays*. 2001;23(6):494–507.
 22. Tallquist M, Kazlauskas A. PDGF signaling in cells and mice. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(4):205–213.
 23. Ball SG, Worthington JJ, Canfield A et al. Mesenchymal stromal cells: inhibiting PDGF receptors or depleting fibronectin induces mesodermal progenitors with endothelial potential. *Stem Cells*. 2014;32(3):694–705.
 24. Ishigami S, Ohtsuki S, Tarui S et al. Intracoronary autologous cardiac progenitor cell transfer in patients with hypoplastic left heart syndrome: the TICAP prospective phase 1 controlled trial. *Circ Res*. 2015;116(4):653–664.
 25. Sano T, Ousaka D, Goto T et al. Impact of cardiac progenitor cells on heart failure and survival in single ventricle congenital heart disease. *Circ Res*. 2018;122(7):994–1005.
 26. Zwetsloot PP, Vegh AM, Jansen of Lorkeers SJ et al. Cardiac stem cell treatment in myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Circ Res*. 2016;118(8):1223–1232.
 27. Martin-Rendon E. Meta-analyses of human cell-based cardiac regeneration therapies: what can systematic reviews tell us about cell therapies for ischemic heart disease? *Circ Res*. 2016;118(8):1264–1272.
 28. Gyöngyösi M, Wojakowski W, Navarese EP et al. Meta-analyses of human cell-based cardiac regeneration therapies: controversies in meta-analyses results on cardiac cell-based regenerative studies. *Circ Res*. 2016;118(8):1254–1263.
 29. Zwetsloot PP, Gremmels H, Assmus B et al. Responder definition in clinical stem cell trials in cardiology: will the real responder please stand up? *Circ Res*. 2016;119(4):514–518.
- Грехов Евгений Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской группы детской кардиохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Гордеев Михаил Леонидович, д.м.н., заведующий НИО кардиоторакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Первунина Татьяна Михайловна, к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Малашичева Анна Борисовна, к.б.н., заведующий НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией регенеративной биомедицины ИИЦ РАН.

Author information:

Kozyrev Ivan A., Cardiac Surgeon Department of Pediatric Cardiac Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Golovkin Alexey S., PhD, Dr. Sc., Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Ignatieva Elena S., Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics Almazov National Medical Research Centre;

Dokshin Pavel M., Junior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Grekhov Evgeny V., PhD, Head of the Research Group for Pediatric Cardiac Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Gordeev Mikhail L., PhD, Dr. Sc., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatiana M., PhD, Head of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., PhD, Head of Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Malashicheva Anna B., PhD, Head Research Laboratory of Molecular Cardiology, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher, Head of laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science.

Информация об авторах:

Козырев Иван Александрович, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения детской сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Головкин Алексей Сергеевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Игнатъева Елена Сергеевна, младший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Докшин Павел Михайлович, младший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;