

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-2-188-201

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЛОГЕННЫХ БЕСКЛЕТОЧНЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ ПРОДУКТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОСТИШЕМИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

С.А. Афанасьев¹, Б.А. Закопайко², Д.С. Кондратьева¹, Д.А. Земляной³, Д.В. Рагузина², С.В. Попов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБООУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Развитие регенеративной медицины дало основание для оправданного ожидания разработки альтернативных методов лечения сердечной недостаточности и других патологий сердечно-сосудистой системы. Одним из перспективных направлений для этого является создание гелеобразующих материалов на основе децеллюляризованных межклеточных матриксов различных тканей. Сообщения об эффективности использования таких материалов в эксперименте варьируют от высокой до весьма сомнительной. Причиной этого могут являться различия в тканях, используемых для получения матрикса, протоколах и эффективности их децеллюляризации. В настоящем обзоре представлены исследования, характеризующие перспективность применения бесклеточных инъекционных продуктов из биологических аллогенных материалов для стимуляции эндогенных саногенетических механизмов регенерации сердечной мышцы.

Ключевые слова: регенеративная медицина, межклеточный матрикс, децеллюляризация, тканевая инженерия, пуповина, регенерация миокарда.

PROSPECTS FOR ALLOGENEIC ACELLULAR TISSUE-ENGINEERED PRODUCTS IN THE MANAGEMENT OF POST-ISCHEMIC MYOCARDIAL REMODELING

S.A. Afanasiev¹, B.A. Zakopayko², D.S. Kondratieva¹, D.A. Zemlyanoy³, D.V. Raguzina², S.V. Popov¹

¹ Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Advances in regenerative medicine have generated strong interest in the development of alternative treatments for heart failure and other cardiovascular diseases. Among these, gel-forming materials derived from decellularized extracellular matrices of various tissues have emerged as a promising avenue. However, reported outcomes of their effectiveness remain inconsistent, ranging from high to highly questionable. This may be due to differences in the tissues used to obtain the matrix, decellularization protocols and efficiency. This review summarizes current studies evaluating the potential of acellular injectable products derived from allogeneic biological sources to stimulate endogenous sanogenetic mechanisms in cardiac muscle regeneration.

Keywords: regenerative medicine, extracellular matrix, decellularization, tissue engineering, umbilical cord, myocardial regeneration.

Для корреспонденции: Афанасьев Сергей Александрович. Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а. Тел. (382) 255-50-57. E-mail: Tursky@cardio-tomsk.ru

Corresponding author: Sergey Afanasiev. Address: 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russia. Phone: (382) 255-50-57. E-mail: Tursky@cardio-tomsk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность остается ведущей причиной инвалидизации и летальности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сохранение функциональной состоятельности миокарда позволит избежать прогрессирования сердечной недостаточности, в том числе при постинфарктном ремоделировании сердца [1]. Высокий риск его неблагоприятного развития обусловлен безвозвратной потерей рабочих кардиомиоцитов после ишемического воздействия как непосредственно в участке некроза и перинфарктной зоне, так и в ходе последующей интенсификации их апоптоза. Неспособность кардиомиоцитов человека к делению определяет общую стратегию репарации сердечной мышцы путем замещения погибших кардиомиоцитов соединительной тканью [2]. Существующие тактики лечения пациентов с сердечной недостаточностью реализуются через повышение функциональной активности сохраненных кардиомиоцитов и поддержание их жизнеспособности [3, 4].

Ожидалось, что регенеративная медицина сможет предложить принципиально новые подходы к лечению, позволяющие добиться формирования тканеспецифичного регенерата на месте некротического участка миокарда [5]. При этом наиболее очевидным подходом представлялось осуществление трансплантации соответствующего клеточного материала в зону поражения в расчете на прямое замещение погибших клеток либо через оказание паракринного эффекта на резидентные стволовые клетки. Работами в этом направлении отметились практически все ведущие кардиологические центры страны [6–10]. Однако последующие исследования выявили целый ряд проблем, не позволяющих рассматривать клеточные технологии как ближайшую перспективу при восстановлении сердечной мышцы.

Развитие регенеративной медицины показало, что влиять на успешность регенерации пораженных участков биологических тканей можно не только через трансплантацию клеточного материала, но и используя природные освобожденные от клеток внеклеточные матриксы. Если раньше таким матриксам отводилась роль пассивной пространственной опоры тканеспецифичных клеток, то в настоящее время их рассматривают как ключевой фактор, определяющий микроокружение и межклеточное взаимодействие [11, 12]. Такие материалы лишены иммуногенности, не требуют жестких условий хранения и предполагают большую свободу применения.

Цель обзора – представить исследования, характеризующие перспективность применения бесклеточных инъекционных продуктов из аллогенных материалов для стимуляции эндогенных саногенетических механизмов регенерации сердечной мышцы.

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В СТРУКТУРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНИ

Любая биологическая ткань образована клетками и окружающей их средой, содержащей как растворимые, так и нерастворимые структурные компоненты. Нерастворимые компоненты формируют трехмерную сеть, определяющую пространственную ориентацию и взаимодействие клеток. Эта сеть рассматривается как внеклеточный матрикс. Исследования последних 20 лет дают основания считать, что состояние внеклеточного матрикса не только определяет целостность ткани, но и влияет на функциональную состоятельность органоспецифичных клеток.

Важным дополнением к представлению о внеклеточном матриксе являются данные о его способности определять регенеративный потенциал ткани. Показано влияние внеклеточного матрикса на активность фибробластов, резидентных и пришлых стволовых клеток. Большое значение придается влиянию внеклеточного матрикса на макрофаги.

Все сказанное в полной мере относится и к внеклеточному матриксу миокарда. У половозрелых млекопитающих миокард представляет собой синцитий, состоящий из клеточных элементов, представленных кардиомиоцитами и интерстициальными клетками, объединенных в единую объемную структуру сетью внеклеточного матрикса, имеющего сложный структурный и химический состав [13].

В матриксе выделяют перицеллюлярный и интерстициальный слои [14]. Перицеллюлярный слой находится в непосредственной близости от клеточных компонентов, в его составе выделяют базальную мембрану, представленную компонентами, находящимися в прямом контакте с клетками [15]. Интерстициальный слой внеклеточного матрикса формирует собственно объемную структуру миокарда.

Базовое представление о внеклеточном матриксе миокарда ассоциировано с белком коллагеном [16]. Коллаген действительно составляет основу интерстициального слоя внеклеточного матрикса. Его стержневые волокна образованы коллагеном I типа, а более тонкая сеть сформирована коллагеном III типа. Ремоделирование внеклеточного матрикса как в ходе онтогенеза, так и при патологии сопровождается изменением баланса его компонентов [17]. Поддержание устойчивой геометрии сердца и эластичности миокарда определенно подчеркивает ведущее значение именно интерстициальной части внеклеточного матрикса. Однако это обстоятельство, а также преобладание коллагенов в структуре внеклеточного матрикса не умаляет роли и значения других его компонентов в полноценном функционировании внеклеточного матрикса, особенно при обеспечении контактов с клетками и их взаимодействия в биологической ткани [18]. Установлено, что в число этих

компонентов входят вещества, относящиеся к гликозаминогликанам, гликопротеинам, протеогликанам, а также связанные с ними протеазы, факторы роста и фибронектин [13, 19]. Показано, что компоненты периецеллюлярного матрикса, входящие в состав базальной мембраны, взаимодействуют с гликокаликсом и интегральными белками сарколеммной мембраны кардиомиоцитов, а через них осуществляется контакт с цитоскелетом и контрактильным аппаратом кардиомиоцитов [13, 20]. Компоненты матрикса могут влиять на пролиферативную активность клеток [21], а также их миграцию и дифференцировку [22–26].

ИЗМЕНЕНИЕ МАТРИКСА С ВОЗРАСТОМ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Старение и болезни могут приводить к изменениям состава и структуры матрикса [27, 28]. Впоследствии эти изменения способны влиять на фенотип и функцию клеток [29–31]. С увеличением нагрузки на сердце в процессе онтогенеза и при заболеваниях внеклеточный матрикс подвергается значительным изменениям. Эти изменения, как правило, имеют адаптивно-приспособительную направленность. Однако при старении и при патологиях сердечно-сосудистой системы изменение структуры матрикса и расширение камер сердца могут оказывать и негативное влияние на функцию миокарда. В таких случаях говорят о развитии фиброза сердечной мышцы [32]. При старении формируется интерстициальный фиброз, выражающийся в избыточном образовании или повышении жесткости структурных белков внеклеточного матрикса [33, 34]. При повреждении миокарда развивается замещающий фиброз. Он отражает ограниченную регенераторную возможность миокарда и формируется на месте гибели кардиомиоцитов [35]. Показана связь между отложением коллагена и жесткостью миокарда у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [27, 36].

ВЕРОЯТНАЯ РОЛЬ БАЛАНСА СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФУНКЦИИ МИОКАРДА

Независимо от формы фиброза избыточное образование внеклеточного матрикса нарушает и взаимодействие между кардиомиоцитами, и их метаболизм. Фиброз, изменяя баланс протеаз и антипротеаз, может способствовать деградации фибриллярных коллагенов и нарушать контакты белков матрикса с кардиомиоцитами. Фиброз характеризуется изменением представительства и взаимодействия между фибриллярными и нефибриллярными коллагенами. Нарушение коллагеновой структуры межклеточного матрикса влияет через экспрессию генов на активность матрицеллюлярных белков и протеогликанов [37, 38]. Для патологического миокарда характер-

но изменение спектра малых протеогликанов. Для некоторых из них показана способность усиливать фиброз и сократительную дисфункцию миокарда [39–41].

Основное влияние на состояние внеклеточного матрикса в миокарде оказывают резидентные фибробласты, переходящие в активном состоянии в миофибробласты [42]. В свою очередь, этот переход тоже регулируется внеклеточным матриксом [43, 44]. Структурные изменения матрикса могут инициировать миграцию иммунных клеток, развитие воспалительной реакции и в конечном итоге гибель кардиомиоцитов [45].

Изменение структуры межклеточного матрикса происходит не только из-за избыточного синтеза тех или иных его компонентов. Так, показано, что тучные клетки и макрофаги через синтез матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов нарушают баланс между активностью протеаз и их ингибиторов. Это ведет к локальному формированию протеолитической среды и деградации белков внеклеточного матрикса [46]. Показано, что активность протеаз может усиливаться под влиянием провоспалительных цитокинов [47]. Металлопротеиназы могут расщеплять трансмембранные рецепторы [48], а некоторые из них могут выступать в качестве внутриклеточных медиаторов, усиливая деградацию контрактильных белков кардиомиоцитов [49]. Напротив, при активации ингибиторов металлопротеиназ показано усиление фиброза и опять-таки нарушение функциональной состоятельности кардиомиоцитов [50].

Отмечается, что структурные компоненты внеклеточного матрикса способны влиять на активность эндогенных механизмов регенерации [51]. Так, показано, что матрикс может влиять на вступление в клеточный цикл предшественников кардиомиоцитов и новорожденных кардиомиоцитов [52, 53].

ВОССТАНОВЛЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ ПОСЛЕ ИНФАРКТА

Для сердца человека и большинства млекопитающих образование соединительно-тканного рубца является единственным вариантом заживления после инфаркта и других деструктивных воздействий [54]. Однако показано, что ремоделирование внеклеточного матрикса после инфаркта влияет на реализацию эффектов мезенхимальных стволовых клеток. В частности, приводятся данные о том, что у крыс после экспериментального инфаркта миокарда молекулы межклеточного матрикса способны инициировать изменение секретом мезенхимальных стволовых клеток, чем оказывают цитопротекторный эффект на кардиомиоциты перинфарктной зоны [55]. Более того, авторы этого исследования отмечают, что та-

кой матрикс был способен инициировать секрецию проангиогенных, антифибротических и иммуномодулирующих факторов роста.

В процессе заживления поврежденного участка миокарда принято выделять несколько этапов [35]. Так, гибель кардиомиоцитов запускает воспалительную фазу регенерации. В эту фазу происходит не только элиминация погибших клеток, но постепенное разрушение окружающего их внеклеточного матрикса. Продукты деградации матрикса служат хемоаттрактантами для резидентных фибробластов и макрофагов. Разрушающийся матрикс на первых порах замещается волокнами фибрина, образующегося из фибриногена и плазменного фибронектина [56]. Их обильно инфильтрируют иммунные клетки, которые завершают процесс утилизации поврежденной ткани миокарда.

По мере постепенного угасания активности воспалительной реакции заживление миокарда переходит в фазу пролиферации. Она характеризуется тем, что миофибробласты в зоне повреждения начинают активную выработку коллагена и других белков внеклеточного матрикса [57]. Репаративная роль миофибробластов при инфаркте миокарда в настоящее время очевидна [58]. Динамичность протекания этой фазы предупреждает разрыв стенки сердца, что особенно актуально при интрамуральном инфаркте. Заживление миокарда завершается фазой созревания. В это время завершается сшивка вновь синтезированных коллагеновых волокон. При благоприятном развитии процесса активность миофибробластов угасает и дальнейшего разрастания соединительной ткани не происходит [59].

Однако безвозвратная потеря кардиомиоцитов повышает функциональную нагрузку на оставшиеся клетки, запуская процесс их гипертрофии. Это провоцирует изменение внеклеточного матрикса, поддерживает активность макрофагов и фибробластов, что создает условия для развития интерстициального фиброза и системной перестройки матрикса миокарда [60, 61]. Неблагоприятным ремоделированием постинфарктного рубца считается формирование плотного коллагенового фиброза [62].

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС МИОКАРДА КАК ВОЗМОЖНАЯ МИШЕНЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ

На основании имеющихся в настоящее время данных о строении биологических тканей, и миокарда в частности, можно говорить, что внеклеточный матрикс имеет не меньшее значение для их функционирования, чем тканеспецифичные клетки. Логично допустить, что прямое воздействие на внеклеточный матрикс может предотвратить неблагоприятное ремоделирование сердца. Разработка подходов, контроли-

рующих процессы синтеза и сшивания коллагеновых волокон при восстановлении внеклеточного матрикса в зоне некроза после инфаркта миокарда, вероятно, позволит избежать фиброзных изменений в пограничных участках миокарда и его диастолической дисфункции. Будет возможно предупредить развитие дилатационного ремоделирования и сердечной недостаточности.

Полноценное восстановление внеклеточного матрикса предполагает баланс между всеми процессами, определяющими метаболизм этой структуры. При гиперактивном формировании матрикса может потребоваться замедление процессов синтеза или сшивания компонентов межклеточного матрикса.

В экспериментальных исследованиях показано, что для заживления миокарда важно контролировать не только образование стромальных коллагеновых волокон, но и присутствие компонентов перикардиального матрикса. Их наличие предупреждает неблагоприятное ремоделирование [63–65]. При этом отмечается, что присутствие матричных макромолекул способно стимулировать пролиферацию кардиомиоцитов у новорожденных и даже взрослых животных.

Возможность направленного воздействия на внеклеточный матрикс сердца с целью коррекции или активации программы его регенерации остается предметом научного поиска. Признается важность согласованного восстановления структуры матрикса и инициации пролиферации кардиомиоцитов или клеток предшественников.

В настоящее время нет однозначного мнения о способности внеклеточного матрикса миокарда взрослых животных перезапустить программу регенерации для полноценного восстановления утраченного участка.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТОВ ИЗ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА

Наверное, основным фактом, на котором базируется идея использовать имплантацию бесклеточных продуктов, полученных из внеклеточных матриксов, для стимуляции регенеративных процессов, можно считать наличие в них структур, способных влиять на активность эндогенных механизмов регенерации. В настоящее время признается, что внеклеточный матрикс содержит сотни компонентов, большинство из которых обладает биологической активностью [66, 67].

Биологически активные молекулы высвобождаются из продукта, изготовленного на основе внеклеточного матрикса биоматериала, при его деградации после имплантации. Они оказывают модулирую-

щее действие на клетки, инфильтрирующие зону поражения, и получили название матрикинов, или матрикриптинов [68–71]. Показано, что молекулы, освобождающиеся при деградации имплантата под влиянием металломатриксных протеиназ, способны быть хемоаттрактантами для иммунных и стволовых клеток, обеспечивая направленное движение клеток реципиента к участку поражения и имплантату [72]. Продукты деградации способны изменять фенотип мигрированных клеток [73–75], их пролиферативную активность [76] и дифференцировку [77].

На основании данных о том, что компоненты перичеллюлярного матрикса являются регуляторами функционального состояния клеток и тканевого гомеостаза, высказывались ожидания, что биоматериалы на основе внеклеточного матрикса будут способны обеспечить поддержание микроокружения, оптимального для восстановления поврежденных тканей. В исследованиях, выполненных в рамках развития этой концепции, было показано, что продукты деградации внеклеточного матрикса способны определять и поддерживать оптимальный для регенерации фенотип иммунных клеток, мигрирующих в зону поражения [72, 78–80]. Оказалось, что фрагменты деградации аллогенного бесклеточного материала, имплантированного в бассейн стенозированной коронарной артерии, влияют на фенотип макрофагов, мигрирующих в зону поражения [81]. При этом показано, что присутствие имплантата обеспечивало поддержание макрофагов в противовоспалительном M2-фенотипе. После окончательной деградации имплантированного изделия преобладающим фенотипом становился провоспалительный M1-фенотип макрофагов. Аналогичный результат получен и другими исследователями [82]. Более того, показано, что преобладание макрофагов M2-фенотипа в присутствии имплантированного бесклеточного матрикса сопряжено с высокой экспрессией соответствующих генов. Напротив, преобладание макрофагов M1-фенотипа после полной деградации имплантата сопряжено с обратным изменением в экспрессии этих генов и увеличением экспрессии генов, связанных с макрофагами M1-фенотипа. Поддержание высокого соотношения M2/M1 признается важным фактором для формирования тканеспецифичного регенерата [83]. Взаимодействие имплантированного биоматериала с иммунной системой хозяина признается важным фактором восстановления сердца [84, 85].

Еще одним механизмом, благодаря которому имплантаты из бесклеточного матрикса способствуют лучшему восстановлению миокарда, является стимуляция кардиомиогенеза [86]. В ишемически поврежденном миокарде молекулы деградации имплантированного матрикса способны выступать в качестве индукторов аутогенных стволовых и коммиттированных клеток [87]. Продукты биodeградации имплан-

тата являются хемоаттрактантами для c-kit-клеток, определяя их дифференциацию в кардиомиогенные GATA-4-клетки [88].

На основании анализа научных данных можно сделать заключение, что формирование тканеспецифичного регенерата не является самоподдерживающимся процессом и после окончательной деградации имплантированного материала он постепенно затухает. В частности, показано, что выраженность рубцового перерождения миокарда при экспериментальном инфаркте обратно пропорциональна количеству введенного биоматериала [86]. При этом было отмечено, что важным условием для успешного развития процесса регенерации является достижение постепенного высвобождения биологически активных молекул при деградации имплантированных продуктов из внеклеточного матрикса.

В настоящее время нет рекомендаций по использованию тканеинженерных продуктов для стимуляции регенеративных процессов в практике лечения кардиологических больных. Одним из препятствий для этого является способ применения таких материалов, предполагающий их интрамиокардиальное введение, или прямой контакт с поверхностью сердца. Оба эти варианта являются отражением одного из постулатов, сформировавшихся в процессе развития регенеративной медицины. Он предполагает необходимость обеспечения адресной доставки имплантируемого материала [89]. При всей очевидной правильности этого постулата относительно использования клеточных продуктов остается желание разработать бесклеточный продукт, допускающий внутривенное применение. Так, есть сообщения об экспериментальных исследованиях эффективности внутрисосудистого введения бесклеточных препаратов из матрикса для оптимизации постинфарктного ремоделирования [90, 91]. Предполагается, что разработка такой технологии позволит использовать бесклеточные тканеинженерные продукты при лечении острого инфаркта миокарда. Авторы этого исследования на мелких и на крупных лабораторных животных показали возможность внутрисосудистого введения гидрогеля из децеллюляризованного матрикса для лечения острого инфаркта миокарда. После его инфузии у крыс было отмечено снижение негативного постинфарктного ремоделирования левого желудочка. Показано, что введенный материал локализовался в бассейне артерии, связанной с инфарктом. Авторы исследования отмечают, что ими был разработан специальный протокол, позволяющий получить внеклеточный матрикс, пригодный для внутрисосудистой инфузии. Этот протокол включал центрифугирование, диализ и фильтрацию для удаления из растворенного матрикса высокомолекулярных пептидов. В результате такой обработки компоненты матрикса присутствуют в растворе в виде нанораз-

мерных структур. Они встраиваются в промежутки между эндотелиальными клетками коронарных сосудов, снижая их патологическую проницаемость в зоне поражения и препятствуя развитию клеточной инфильтрации. Однако этот материал не способен проникать глубоко в пораженный участок миокарда. Авторы этой разработки отмечают, что для удержания гидрогеля в зоне поражения необходима именно повышенная проницаемость сосудистой стенки. Кроме этого, они указывали, что биологическая активность гидрогеля, пригодного для внутрисосудистой инфузии, отличается от активности бесклеточного матрикса из-за разницы в структуре и химическом составе [91, 92]. В конечном итоге материал, пригодный для внутрисосудистой инфузии, по своим свойствам приближается к пептидным терапевтическим средствам [93]. Такой подход перекликается с попытками определить конкретные компоненты матрикса, использование которых позволит обеспечить формирование наиболее полноценного тканеспецифичного регенерата [94].

Однако экспериментальные исследования с интрамиокардиальным введением бесклеточных тканеинженерных продуктов представляются достаточно обнадеживающими. Важным результатом таких исследований является демонстрация значимых улучшений функциональной состоятельности сердечной мышцы после экспериментального инфаркта, регенераторная программа которой была скорректирована имплантацией бесклеточного биологического продукта. Показано, что даже однократная имплантация бесклеточного изделия в сердечную мышцу сразу после экспериментального инфаркта обеспечивает лучшее протекание постинфарктного ремоделирования как на тканевом, так и на органном уровне [95, 96]. Животные, у которых постинфарктное ремоделирование сердца развивалось на фоне инъекции бесклеточного продукта, имели существенно лучшую толерантность к физической нагрузке. Прижизненное МРТ-исследование сердца таких животных показало значимо меньший объем пораженного миокарда и нарушений внутрисердечной гемодинамики. Эти исследования показывают возможность создания положительного эффекта в рамках целого органа при локальном применении продукта из внеклеточного матрикса.

При исследовании изолированных фрагментов миокарда было продемонстрировано, что применение бесклеточного продукта обеспечило сохранение функциональной состоятельности миокарда в перинфарктной зоне. Показано, что биоинженерный продукт влиял на баланс металлопротеиназ и их ингибиторов в миокарде после ишемического повреждения [97]. Продукты биodeградации бесклеточного имплантата снижают скорость рубцевания, оказывают кардиопротективный эффект, индуцируя

клеточную регенерацию ишемически поврежденного миокарда, и в конечном итоге способны уменьшать площадь формирующегося рубца [98].

Важным результатом исследования регенеративного потенциала бесклеточного тканеинженерного продукта стали данные о том, что его использование может быть эффективно и на поздних этапах постинфарктного ремоделирования. Так, показана способность биоинженерного продукта, введенного интрамиокардиально в подострой стадии инфаркта, инициировать формирование мышечно-соединительно-тканного регенерата и эффективно предупреждать его рубцовое перерождение [99, 100].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БЕСКЛЕТОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Развитие регенеративной медицины показало, что ее ориентация на использование клеточных продуктов далеко не всегда оправдана. Это обусловлено значительными трудностями получения биологического донорского материала, выделения клеток, определения их принадлежности к конкретным фенотипам, масштабирования, хранения и последующего использования, а также приживления в организме реципиента. Продукты из децеллюляризованного внеклеточного матрикса лишены большинства этих недостатков. Важными преимуществами являются длительное сохранение их биологических характеристик, возможность создания запасов медицинских изделий, надежная неразрушительная стерилизация и простота использования. Действительно, процесс изготовления бесклеточных матриксов более прост [101, 102], а такие методы обработки, как лиофилизация и финишная стерилизация, позволяют обеспечить срок сохранности конечного продукта не менее двух лет. При этом участие внеклеточного матрикса в регенерации пораженной ткани значительно более многогранно, чем это представлялось два десятилетия назад.

Однако вопрос о происхождении биоматериала для изготовления тканеинженерного продукта не теряет актуальности. В настоящее время оптимальным считают создание продуктов из биоматериала, гомологичного и по происхождению (аллогенного), и функционально [103, 104]. Так, костный имплантат предназначен для регенерации костной ткани, матрикс из мягких тканей – для регенерации мышечной ткани, а для заживления дефектов кожи следует использовать матрикс кожи. Правомерность такого подхода представляется вполне очевидной, поскольку он учитывает тканеспецифичную особенность внеклеточного матрикса поврежденного органа и позволяет скомпенсировать недостаток наших зна-

ний о механизмах, определяющих эффективность регенерации конкретной ткани.

Достаточно много сообщений об использовании децеллюляризованного внеклеточного матрикса миокарда для восстановления сердца после его деструктивного поражения [105–112]. В то же время такой подход, вероятно, имеет свои ограничения, и прежде всего из-за специфики происхождения донорского биоматериала. Как правило, это кадаверный материал, а возможности его использования в РФ ограничены ввиду отсутствия заверенного при жизни согласия умершего донора и продолжительности времени, затрачиваемого на нотариальное оформление согласия родственников умершего, в течение которого происходит посмертное разрушение структур тканей донора [113]. Понятно, что при жизни доноры с высокой вероятностью были подвержены тем или иным хроническим патологиям, которые могли повлиять на состав и свойства внеклеточного матрикса. В этих условиях сложно прогнозировать регенеративные эффекты изделий, изготовленных из разных исходных материалов. Представляется, что использование миокарда человека более оправдано для создания объемных тканеинженерных конструкций целого сердца или сосудистых имплантатов малого диаметра с их последующим заселением клеточным материалом [114, 115].

В последние годы благодаря успешному развитию клеточных технологий стало реальным получать внеклеточный матрикс, используя клеточные культуры [116–119]. Действительно, клетки *in vitro* продуцируют матриксные структуры, которые можно выделить и лиофилизировать. Однако количество создаваемого матрикса напрямую зависит от степени масштабирования популяции клеток-производителей. Кроме того, пока исследования в этой области касаются использования одного фенотипа клеточной культуры, в то время как в любой ткани одновременно производят матриксные структуры клетки разных типов. Пока нет уверенности в полной функциональной состоятельности таких матриксов, созданных клетками *in vitro*, а следовательно, их способности в полной мере стимулировать регенеративный потенциал миокарда.

Ткани провизорных органов, которые после рождения ребенка утрачивают свои функции, являются признанными источниками биоматериалов и имеют явные преимущества с точки зрения их доступности ввиду внеэмбрионального происхождения при сохранности фетального фенотипа [120]. Одним из таких органов является пуповина. Важной особенностью пуповины является то, что она не подвергалась возрастным изменениям, окислительному стрессу, негативному влиянию других факторов внешней среды [121]. Пуповина привлекает все большее внимание исследователей как источник получения

клеток и внеклеточного матрикса для стимуляции регенеративных процессов [122–124], в том числе и в миокарде [125–127].

Работы в этом направлении проводятся в РФ, в частности сотрудниками Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Основываясь на способности мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток вартонова студня пуповины дифференцироваться в широкий спектр соматических клеток [128, 129], они предположили, что децеллюляризованный внеклеточный матрикс вартонова студня будет содержать в своем составе молекулы, способствующие стимуляции эндогенных механизмов регенерации. Ими была разработана оригинальная отечественная технология получения такого продукта [130]. Изготовленный по этой технологии бесклеточный продукт показал *in vitro* свою способность заселяться клетками эксплантатов различных органов разных видов лабораторных животных, способствовать пролиферативной активности и сохранению жизнеспособности клеток *in vitro* и *ex vivo* [131]. В экспериментах на мелких и крупных лабораторных животных применение этого продукта было эффективно при заживлении ран кожи, ускоряя появление грануляций в ложе ран и их эпителизацию [121]. Продукт в инъекционной форме стимулировал восстановление внутрисуставно моделированных дефектов синовиального хряща бедренной кости кроликов [132]. Есть все основания ожидать, что децеллюляризованный матрикс вартонова студня пуповины человека, изготовленный по технологии сотрудников Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, окажется эффективным стимулятором регенеративных возможностей и сердечной мышцы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа литературы можно заключить, что многие научные группы работают над исследованием возможности улучшения регенерации сердечной мышцы с помощью инъекций тканеинженерных изделий, изготовленных на основе децеллюляризованных матриксов биологических тканей.

Позитивный эффект достигается за счет стимуляции эндогенных механизмов регенерации. Имплантированный децеллюляризованный матрикс в процессе своей деградации выступает как хемоаттрактант для иммунокомпетентных и прогениторных клеток реципиента. Продукты деградации создают специфическое микроокружение для мигрирующих клеток реципиента, определяя программу регенерации поврежденного участка миокарда.

Изменения внеклеточного матрикса кадаверных тканей, развивающиеся в процессе жизни донора и под влиянием заболеваний и старения, могут негативно влиять на его структуру, химический состав и способность стимулировать процесс регенерации.

Пуповина человека может быть наиболее перспективным аллогенным биоматериалом для изготовления высокорегенеративных бесклеточных медицинских изделий и лекарственных средств благодаря отсутствию воздействия на нее внешних и внутренних негативных влияний, этических запретов на ее использование и доступности. Наиболее важным свойством пуповины для использования ее в тканевой инженерии и регенеративной медицине является сохранность в ней факторов, оказывающих стимулирующий эффект на регенеративный потенциал различных тканей, в том числе и миокарда.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гарганеева АА, Кужелева ЕА, Тукиш ОВ, Витт КН, Андреев СЛ, Муслимова ЭФ и др. Возможности диагностики митохондриальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024; 39 (3): 51–57. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Tukish OV, Vitt KN, Andreev SL, Muslimova EF et al. Possibilities of mitochondrial dysfunction diagnosis in chronic heart failure. *The siberian journal of clinical and experimental medicine*. 2024; 39 (3): 51–57. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-51-57>.
2. Pocock S, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 27 (1): 65–75.
3. Ганюков ВИ, Тарасов РС, Неверова ЮН, Кочергин НА, Барбараш ОЛ, Барбараш ЛС. Отдаленные результаты различных подходов к реваскуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и множественном коронарном атеросклерозе. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 29–34. Ganyukov VI, Tarasov RS, Neverova YuN, Kochergin NA, Barbarash OL, Barbarash LS. Long-term results of different approaches to revascularization in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and multiple coronary atherosclerosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89 (4): 29–34.
4. Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiology Research and Practice*. 2016; Article ID 2579832, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2579832>.
5. Беленков ЮН. Пути развития отечественной кардиологии: итоги, планы, надежды. *Атмосфера. Кардиология*. 2002; 4: 2–4. Belenkov YuN. Ways of Development of Domestic Cardiology: Results, Plans, and Hopes. *Atmosfera. Cardiology*. 2002; 4: 2–4.
6. Попов СВ, Рябов ВВ, Суслова ТЕ, Шматолкина МА, Веснина ЖВ, Крылов АЛ и др. Фундаментальные и прикладные аспекты клеточных технологий в кардиологии и кардиохирургии. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2008; 28 (4): 5–15. Popov SV, Ryabov VV, Suslova TE, Shtatolkina MA, Vesnina GV, Krylov AL et al. Fundamental and applied aspects of cellular technologies in cardiology and cardiosurgery. *Bulletin of the Siberian section of the Russian academy of medical sciences*. 2008; 28 (4): 5–15.
7. Шумаков ВИ, Казаков ЭН, Онищенко НА, Гуреев СВ, Остроумов ЕН, Честухин ВВ и др. Первый опыт клинического применения аутологических мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для восстановления сократительной функции миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2003; 43 (5): 42–50. Shumakov VI, Kazakov EN, Onischenko NA, Gureev SV, Ostroumov EN, Chestuhin VV et al. The first experience of clinical application autological mezenchymal bone marrow stem cells for rehabilitation of retractive myocardial function. *Russian journal of cardiology*. 2003; 43 (5): 42–50.
8. Беленков ЮН, Агеев ФТ, Мареев ВЮ. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда. *Журнал сердечная недостаточность*. 2004; 4 (4): 168–173. Belenkov YuN, Ageev FT, Mareev VYu. Stem cells and their application for myocardial regeneration. *Russian heart failure journal*. 2004; 4 (4): 168–173.
9. Бокерия ЛА, Бузиашвили ЮИ, Мацкеплишвили СТ, Камардинов ДХ. Клеточная терапия ишемической болезни сердца; первый опыт использования стволовых клеток у больных с сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2004; 5 (2): 5–19. Bokeria LA, Buziashvili YuI, Matskeplishvili ST, Kamardinov DKh. Cellular therapy for coronary artery disease; the first experience of using stem cells in patients with heart failure and acute myocardial infarction. *Bulletin of the A.N. Bakulev national center for cardiovascular diseases. Cardiovascular diseases*. 2004; 5 (2): 5–19.
10. Караськов АМ, Ларионов ПМ, Чернявский АМ, Субботин ДВ, Сергеевичев ДС, Фомичев АВ и др. Морфофункциональная и молекулярно-генетическая оценка экспериментальных результатов вариантов непрямого реваскуляризации с использованием различных клеток костномозгового происхождения. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2007; 4: 75–81. Karaskov AM, Larionov PM, Chernyavsky AM, Subbotin DV, Sergeevichev DS, Fomichev AV et al. Morphofunctional and molecular-genetic assessment of the experimental results of indirect revascularization using various bone marrow-derived cells. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 2007; 4: 75–81.
11. Lockhart M, Wirrig E, Phelps A, Wessels A. Extracellular matrix and heart development. *Birth Defects Res Part A – Clin Mol Teratol*. 2011; 91 (6): 535–550. <https://doi.org/10.1002/bdra.20810>.
12. Badylak SF, Taylor D, Uygun K. Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds. *Annu Rev Biomed Eng*. 2011 Aug 15; 13: 27–53. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071910-124743.

13. Rozario T, DeSimone DW. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. *Dev Biol*. 2010 May 1; 341 (1): 126–140. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.10.026. Epub 2009 Oct 23.
14. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Feb 1; 97: 4–27. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.001. Epub 2015 Nov 10.
15. Yang H, Borg TK, Wang Z, Ma Z, Gao BZ. Role of the basement membrane in regulation of cardiac electrical properties. *Ann Biomed Eng*. 2014 Jun; 42 (6): 1148–1157. doi: 10.1007/s10439-014-0992-x. Epub 2014 Feb 28.
16. Borg TK, Caulfield JB. The collagen matrix of the heart. *Fed Proc*. 1981 May 15; 40 (7): 2037–2041.
17. Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? *Circulation*. 2003 Sep 16; 108 (11): 1395–1403. doi: 10.1161/01.CIR.0000085658.98621.49.
18. Пальцев МА, Иванов АА, Северин СЕ. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 2003; 288. *Pal'tsev MA, Ivanov AA, Severin SE. Intercellular Interactions. M.: Medicine, 2003; 288.*
19. Barallobre-Barreiro J, Lynch M, Yin X, Mayr M. Systems biology-opportunities and challenges: the application of proteomics to study the cardiovascular extracellular matrix. *Cardiovasc Res*. 2016 Dec; 112 (3): 626–636. doi: 10.1093/cvr/cvw206. Epub 2016 Sep 15.
20. Lapidus KA, Kakkar R, McNally EM. The dystrophin glycoprotein complex: signaling strength and integrity for the sarcolemma. *Circ Res*. 2004 Apr 30; 94 (8): 1023–1031. doi: 10.1161/01.RES.0000126574.61061.25.
21. French KM, Boopathy AV, DeQuach JA, Chingozha L, Lu H, Christman KL, Davis ME. A naturally derived cardiac extracellular matrix enhances cardiac progenitor cell behavior *in vitro*. *Acta Biomater*. 2012 Dec; 8 (12): 4357–4364. doi: 10.1016/j.actbio.2012.07.033. Epub 2012 Jul 27.
22. Loftis MJ, Sexton D, Carver W. Effects of collagen density on cardiac fibroblast behavior and gene expression. *J Cell Physiol*. 2003 Sep; 196 (3): 504–511. doi: 10.1002/jcp.10330.
23. Jacot JG, Kita-Matsuo H, Wei KA, Chen HS, Omens JH, Mercola M et al. Cardiac myocyte force development during differentiation and maturation. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Feb; 1188: 121–127. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05091.x.
24. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*. 2006 Aug 25; 126 (4): 677–689. doi: 10.1016/j.cell.2006.06.044.
25. Miskon A, Mahara A, Uyama H, Yamaoka T. A suspension induction for myocardial differentiation of rat mesenchymal stem cells on various extracellular matrix proteins. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010 Oct; 16 (5): 979–987. doi: 10.1089/ten.TEC.2009.0218.
26. Jacot JG, Martin JC, Hunt DL. Mechanobiology of cardiomyocyte development. *J Biomech*. 2010 Jan 5; 43 (1): 93–98. doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.09.014. Epub 2009 Oct 12.
27. Fomovsky GM, Holmes JW. Evolution of scar structure, mechanics, and ventricular function after myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Jan; 298 (1): H221–H228. doi: 10.1152/ajp-heart.00495.2009. Epub 2009 Nov 6.
28. Gjorevski N, Nelson CM. Bidirectional extracellular matrix signaling during tissue morphogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009 Oct-Dec; 20 (5–6): 459–465. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.013. Epub 2009 Nov 6.
29. Bayomy AF, Bauer M, Qiu Y, Liao R. Regeneration in heart disease – Is ECM the key? *Life Sci*. 2012 Oct 29; 91 (17–18): 823–827. doi: 10.1016/j.lfs.2012.08.034. Epub 2012 Sep 12.
30. Williams C, Quinn KP, Georgakoudi I, Black LD 3rd. Young developmental age cardiac extracellular matrix promotes the expansion of neonatal cardiomyocytes *in vitro*. *Acta Biomater*. 2014 Jan; 10 (1): 194–204. doi: 10.1016/j.actbio.2013.08.037. Epub 2013 Sep 6.
31. Williams C, Sullivan K, Black LD 3rd. Partially Digested Adult Cardiac Extracellular Matrix Promotes Cardiomyocyte Proliferation *In Vitro*. *Adv Healthc Mater*. 2015 Jul 15; 4 (10): 1545–1554. doi: 10.1002/adhm.201500035. Epub 2015 May 18. PMID: 25988681; PMCID: PMC4504755.
32. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med*. 2019 Feb; 65: 70–99. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30056242.
33. De Souza RR. Aging of myocardial collagen. *Biogerontology*. 2002; 3 (6): 325–335. doi: 10.1023/a:1021312027486. PMID: 12510171.
34. Thomas DP, Cotter TA, Li X, McCormick RJ, Gosselein LE. Exercise training attenuates aging-associated increases in collagen and collagen crosslinking of the left but not the right ventricle in the rat. *Eur J Appl Physiol*. 2001 Jul; 85 (1–2): 164–169. doi: 10.1007/s004210100447. PMID: 11513311.
35. Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol*. 2015 Sep 20; 5 (4): 1841–1875. doi: 10.1002/cphy.c150006.
36. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Niertert PJ, Bradshaw AD et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015 Apr 7; 131 (14): 1247–1259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215. Epub 2015 Jan 30.
37. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest*. 2017 May 1; 127 (5): 1600–1612. doi: 10.1172/JCI87491. Epub 2017 May 1.
38. Abbadi D, Laroumanie F, Bizou M, Pozzo J, Daviaud D, Delage C et al. Local production of tenascin-C acts as a trigger for monocyte/macrophage recruitment that provokes cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2018 Jan 1; 114 (1): 123–137. doi: 10.1093/cvr/cvx221.
39. Christensen G, Herum KM, Lunde IG. Sweet, yet underappreciated: Proteoglycans and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Matrix Biol*. 2019 Jan; 75–

- 76: 286–299. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.001. Epub 2018 Jan 12.
40. Engebretsen KV, Lunde IG, Strand ME, Waehre A, Sjaastad I, Marstein HS et al. Lumican is increased in experimental and clinical heart failure, and its production by cardiac fibroblasts is induced by mechanical and proinflammatory stimuli. *FEBS J*. 2013 May; 280 (10): 2382–2398. doi: 10.1111/febs.12235. Epub 2013 Apr 2.
41. Beetz N, Rommel C, Schnick T, Neumann E, Lothar A, Monroy-Ordóñez EB et al. Ablation of biglycan attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis after left ventricular pressure overload. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 Dec; 101: 145–155. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.10.011.
42. Ali SR, Ranjbarvaziri S, Talkhabi M, Zhao P, Subat A, Hojjat A et al. Developmental heterogeneity of cardiac fibroblasts does not predict pathological proliferation and activation. *Circ Res*. 2014 Sep 12; 115 (7): 625–635. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303794.
43. Xia Y, Zhang Y, Shi W, Liu S, Chen Y, Liang X et al. Overexpression of megsin induces mesangial cell proliferation and excretion of type IV collagen in vitro. *Cell Immunol*. 2011; 271 (2): 413–417. doi: 10.1016/j.cellimm.2011.08.009.
44. Lorenzen JM, Schauerte C, Hübner A, Kölling M, Martino F, Scherf K et al. Osteopontin is indispensable for AP1-mediated angiotensin II-related miR-21 transcription during cardiac fibrosis. *Eur Heart J*. 2015 Aug 21; 36 (32): 2184–2196. doi: 10.1093/eurheartj/ehv109.
45. Russo I, Cavallera M, Huang S, Su Y, Hanna A, Chen B et al. Protective Effects of Activated Myofibroblasts in the Pressure-Overloaded Myocardium Are Mediated Through Smad-Dependent Activation of a Matrix-Preserving Program. *Circ Res*. 2019 Apr 12; 124 (8): 1214–1227. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314438.
46. Spinale FG, Janicki JS, Zile MR. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure. *Circ Res*. 2013 Jan 4; 112 (1): 195–208. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266882.
47. Saxena A, Chen W, Su Y, Rai V, Uche OU, Li N et al. IL-1 induces proinflammatory leukocyte infiltration and regulates fibroblast phenotype in the infarcted myocardium. *J Immunol*. 2013 Nov 1; 191 (9): 4838–4848. doi: 10.4049/jimmunol.1300725.
48. Endo K, Takino T, Miyamori H, Kinsen H, Yoshizaki T, Furukawa M et al. Cleavage of syndecan-1 by membrane type matrix metalloproteinase-1 stimulates cell migration. *J Biol Chem*. 2003 Oct 17; 278 (42): 40764–40770. doi: 10.1074/jbc.M306736200.
49. González A, López B, Querejeta R, Zubillaga E, Echeverría T, Díez J. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. *Hypertension*. 2010 Jun; 55 (6): 1418–1424. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149112.
50. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017; 147: 75–100. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
51. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials*. 2006 Jul; 27 (19): 3675–3683. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.02.014.
52. Yahalom-Ronen Y, Rajchman D, Sarig R, Geiger B, Tzahor E. Reduced matrix rigidity promotes neonatal cardiomyocyte dedifferentiation, proliferation and clonal expansion. *Elife*. 2015 Aug 12; 4: e07455. doi: 10.7554/eLife.07455.
53. Qiu Y, Bayomy AF, Gomez MV, Bauer M, Du P, Yang Y et al. A role for matrix stiffness in the regulation of cardiac side population cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 May 1; 308 (9): H990–H997. doi: 10.1152/ajpheart.00935.2014.
54. Sullivan KE, Black LD. The role of cardiac fibroblasts in extracellular matrix-mediated signaling during normal and pathological cardiac development. *J Biomech Eng*. 2013 Jul 1; 135 (7): 71001. doi: 10.1115/1.4024349.
55. Sullivan KE, Quinn KP, Tang KM, Georgakoudi I, Black LD 3rd. Extracellular matrix remodeling following myocardial infarction influences the therapeutic potential of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2014 Jan 24; 5 (1): 14. doi: 10.1186/scrt403.
56. Dobaczewski M, Bujak M, Zymek P, Ren G, Entman ML, Frangogiannis NG. Extracellular matrix remodeling in canine and mouse myocardial infarcts. *Cell Tissue Res*. 2006 Jun; 324 (3): 475–488. doi: 10.1007/s00441-005-0144-6.
57. Cleutjens JP, Verluyten MJ, Smiths JF, Daemen MJ. Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart. *Am J Pathol*. 1995 Aug; 147 (2): 325–338.
58. Kong P, Shinde AV, Su Y, Russo I, Chen B, Saxena A et al. Opposing Actions of Fibroblast and Cardiomyocyte Smad3 Signaling in the Infarcted Myocardium. *Circulation*. 2018 Feb 13; 137 (7): 707–724. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029622.
59. Fu X, Khalil H, Kanisicak O, Boyer JG, Vagnozzi RJ, Maliken BD et al. Specialized fibroblast differentiated states underlie scar formation in the infarcted mouse heart. *J Clin Invest*. 2018 May 1; 128 (5): 2127–2143. doi: 10.1172/JCI98215.
60. Chen B, Frangogiannis NG. Macrophages in the Remodeling Failing Heart. *Circ Res*. 2016 Sep 16; 119 (7): 776–778. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309624.
61. Sager HB, Hulsmans M, Lavine KJ, Moreira MB, Heidt T, Courties G et al. Proliferation and Recruitment Contribute to Myocardial Macrophage Expansion in Chronic Heart Failure. *Circ Res*. 2016 Sep 16; 119 (7): 853–864. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309001.
62. Chen JH, Simmons CA. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues. *Circ Res*. 2011 Jun 10; 108 (12): 1510–1524. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234237.
63. Xia Y, Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, Chen W, Biernacka A, Li N et al. Endogenous thrombospondin 1 protects the pressure-overloaded myocardium by modulating fibroblast phenotype and matrix metabolism. *Hypertension*. 2011 Nov; 58 (5): 902–911. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175323.

64. Frangogiannis NG. Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease. *Physiol Rev.* 2012 Apr; 92 (2): 635–688. doi: 10.1152/physrev.00008.2011.
65. Schellings MW, Vanhoutte D, Swinnen M, Cleutjens JP, Debets J, van Leeuwen RE et al. Absence of SPARC results in increased cardiac rupture and dysfunction after acute myocardial infarction. *J Exp Med.* 2009 Jan 16; 206 (1): 113–123. doi: 10.1084/jem.20081244.
66. Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome – an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Jan 1; 4 (1): a004903. doi: 10.1101/cshperspect.a004903.
67. Valentin JE, Stewart-Akers AM, Gilbert TW, Badylak SF. Macrophage participation in the degradation and remodeling of extracellular matrix scaffolds. *Tissue Eng Part A.* 2009 Jul; 15 (7): 1687–1694. doi: 10.1089/ten.tea.2008.0419.
68. Lindsey ML, Iyer RP, Zamilpa R, Yabluchanskiy A, DeLeon-Pennell KY, Hall ME et al. A Novel Collagen Matricryptin Reduces Left Ventricular Dilation Post-Myocardial Infarction by Promoting Scar Formation and Angiogenesis. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Sep 22; 66 (12): 1364–1374. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.035.
69. Ricard-Blum S, Salza R. Matricryptins and matrikines: biologically active fragments of the extracellular matrix. *Exp Dermatol.* 2014 Jul; 23 (7): 457–463. doi: 10.1111/exd.12435.
70. Agrawal V, Tottey S, Johnson SA, Freund JM, Siu BF, Badylak SF. Recruitment of progenitor cells by an extracellular matrix cryptic peptide in a mouse model of digit amputation. *Tissue Eng Part A.* 2011 Oct; 17 (19–20): 2435–2443. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0036.
71. Carey LE, Dearth CL, Johnson SA, Londono R, Medberry CJ, Daly KA et al. In vivo degradation of 14C-labeled porcine dermis biologic scaffold. *Biomaterials.* 2014 Sep; 35 (29): 8297–8304. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.015.
72. Dziki JL, Sicari BM, Wolf MT, Cramer MC, Badylak SF. Immunomodulation and Mobilization of Progenitor Cells by Extracellular Matrix Bioscaffolds for Volumetric Muscle Loss Treatment. *Tissue Eng Part A.* 2016 Oct; 22 (19–20): 1129–1139. doi: 10.1089/ten.TEA.2016.0340.
73. Keane TJ, Londono R, Turner NJ, Badylak SF. Consequences of ineffective decellularization of biologic scaffolds on the host response. *Biomaterials.* 2012 Feb; 33 (6): 1771–1781. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.10.054.
74. Sicari BM, Dziki JL, Siu BF, Medberry CJ, Dearth CL, Badylak SF. The promotion of a constructive macrophage phenotype by solubilized extracellular matrix. *Biomaterials.* 2014 Oct; 35 (30): 8605–8612. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.060.
75. Brown BN, Londono R, Tottey S, Zhang L, Kukla KA, Wolf MT et al. Macrophage phenotype as a predictor of constructive remodeling following the implantation of biologically derived surgical mesh materials. *Acta Biomater.* 2012 Mar; 8 (3): 978–987. doi: 10.1016/j.actbio.2011.11.031.
76. Reing JE, Zhang L, Myers-Irvin J, Cordero KE, Freytes DO, Heber-Katz E et al. Degradation products of extracellular matrix affect cell migration and proliferation. *Tissue Eng Part A.* 2009 Mar; 15 (3): 605–614. doi: 10.1089/ten.tea.2007.0425.
77. Vorotnikova E, McIntosh D, Dewilde A, Zhang J, Reing JE, Zhang L et al. Extracellular matrix-derived products modulate endothelial and progenitor cell migration and proliferation *in vitro* and stimulate regenerative healing *in vivo*. *Matrix Biol.* 2010 Oct; 29 (8): 690–700. doi: 10.1016/j.matbio.2010.08.007.
78. Liu W, Zhang X, Zhao M, Zhang X, Chi J, Liu Y et al. Activation in M1 but not M2 Macrophages Contributes to Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction in Rats: a Critical Role of the Calcium Sensing Receptor/NLRP3 Inflammasome. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 35 (6): 2483–2500. doi: 10.1159/000374048.
79. Dziki JL, Giglio RM, Sicari BM, Wang DS, Gandhi RM, Londono R et al. The Effect of Mechanical Loading Upon Extracellular Matrix Bioscaffold-Mediated Skeletal Muscle Remodeling. *Tissue Eng Part A.* 2018 Jan; 24 (1–2): 34–46. doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0011.
80. Sadtler K, Estrellas K, Allen BW, Wolf MT, Fan H, Tam AJ et al. Developing a pro-regenerative biomaterial scaffold microenvironment requires T helper 2 cells. *Science.* 2016 Apr 15; 352 (6283): 366–370. doi: 10.1126/science.aad9272.
81. Лебедева АИ, Муслимов СА, Гареев ЕМ, Афанасьев СА, Кондратьева ДС, Попов СВ. Макрофаги как регуляторы гомеостаза миокарда после его ишемического повреждения в условиях применения аллогенного биоматериала. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (1): 67–75. Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Afanasiev SA, Kondratyeva DS, Popov SV. Macrophages as homeostatic regulators in the ischemically damaged myocardium after use of allogenic biomaterial. *Bulletin of Siberian medicine.* 2020; 19 (1): 67–75. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-67-75.
82. Jiang H, Sun X, Liu J, Fang L, Liang Y, Zhou J et al. Decellularized Extracellular Matrix Scaffold Loaded with Regulatory T Cell-Conditioned Medium Induces M2 Macrophage Polarization. *Biomater Res.* 2025 Apr 18; 29: 0196. doi: 10.34133/bmr.0196.
83. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.* 2016 Mar 15; 44 (3): 450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
84. Van den Bosch TP, Caliskan K, Kraaij MD, Constantinescu AA, Manintveld OC, Leenen PJ et al. CD16+ Monocytes and Skewed Macrophage Polarization toward M2 Type Hallmark Heart Transplant Acute Cellular Rejection. *Front Immunol.* 2017 Mar 24; 8: 346. doi: 10.3389/fimmu.2017.00346.
85. Kaplan A, Altara R, Eid A, Booz GW, Zouein FA. Update on the Protective Role of Regulatory T Cells in Myocardial Infarction: A Promising Therapy to Repair the Heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016 Dec; 68 (6): 401–413. doi: 10.1097/FJC.0000000000000436.
86. Лебедева АИ, Муслимов СА, Гареев ЕМ, Попов СВ, Афанасьев СА, Кондратьева ДС. Экспериментальный кардиомиогенез в условиях применения раз-

- личных доз аллогенного биоматериала. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 165 (6): 753–756. Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Popov SV, Afanas'ev SA, Kondrat'eva DS. Experimental cardiomyogenesis under conditions of administration of different doses of the allogeneic biomaterial. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 165 (6): 790–792.
87. Мулдашев ЭР, Лебедева АИ, Муслимов СА, Попов СВ, Афанасьев СА, Кондратьева ДС. Аллогенный биоматериал – индуктор аутогенных стволовых и коммитированных клеток миокарда в ишемически поврежденном миокарде. *Практическая медицина*. 2019; 1: 89–94. Muldashev ER, Lebedeva AI, Muslimov SA, Popov SV, Afanasyev SA, Kondratieva DS. Allogenic biomaterial – an inducer of autologous stem and committed myocardial cells in ischemic damaged myocardium. *Practical medicine*. 2019; 1: 89–94.
 88. Лебедева АИ, Муслимов СА, Гареев ЕМ, Попов СВ, Афанасьев СА. Стимуляция аутологичных прогениторных и коммитированных клеток в ишемически поврежденном миокарде. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (11): 123–129. Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Popov SV, Afanasiev SA. Stimulation of autologous progenitorial and committed cells in ischemically damaged myocardium. *Russian journal of cardiology*. 2018; 23 (11): 123–129. doi: 10.15829/1560-4071-2018-11-123-129.
 89. Шахов ВП, Афанасьев СА, Попов СВ. Возможная роль циркулирующих мультипотентных стволовых клеток в развитии атеросклероза. *Кардиология*. 2005; 8: 51–52. Shakhov VP, Afanasiev SA, Popov SV. Possible role of circulating multipotent stem cells in development of atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2005; 8: 51–52.
 90. Spang MT, Middleton R, Diaz M, Hunter J, Mesfin J, Banka A et al. Intravascularly infused extracellular matrix as a biomaterial for targeting and treating inflamed tissues. *Nat Biomed Eng*. 2023 Feb; 7 (2): 94–109. doi: 10.1038/s41551-022-00964-5.
 91. Chen A, Mesfin JM, Gianneschi NC, Christman KL. Intravascularly Deliverable Biomaterial Platforms for Tissue Repair and Regeneration Post-Myocardial Infarction. *Adv Mater*. 2024 Oct; 36 (43): e2300603. doi: 10.1002/adma.202300603.
 92. Mesfin JM, Ninh VK, Diaz MD, Nguyen MB, Chen A, Wang RM et al. Uncovering the Regional and Cell Specific Bioactivity of Injectable Extracellular Matrix Biomaterials in Myocardial Infarction through Spatial and Single Nucleus Transcriptomics. *bioRxiv [Preprint]*. 2025 Jun 27: 2025.06.25.661525. doi: 10.1101/2025.06.25.661525. Update in: *Nat Commun*. 2025 Nov 24; 16 (1): 10387. doi: 10.1038/s41467-025-65351-5.
 93. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*. 2015 Jan; 20 (1): 122–128. doi: 10.1016/j.drudis.2014.10.003.
 94. Daley MC, Fenn SL, Black LD 3rd. Applications of Cardiac Extracellular Matrix in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1098: 59–83. doi: 10.1007/978-3-319-97421-7.
 95. Афанасьев СА, Кондратьева ДС, Лебедева АИ, Муслимов СА, Попов СВ. Функциональное состояние миокарда после использования аллогенного бесклеточного материала для стимуляции его регенеративных возможностей при экспериментальном инфаркте. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (3): 71–75. Afanasiev SA, Kondratieva DS, Lebedeva AI, Muslimov SA, Popov SV. Functional state of myocardium after application of a non-cellular allogenic material for stimulation of regeneration capacity in experimental infarction. *Russian journal of cardiology*. 2018; 23 (3): 71–75. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-71-75.
 96. Афанасьев СА, Кондратьева ДС, Усов ВЮ, Лебедева АИ, Муслимов СА, Попов СВ. Предупреждение постинфарктного ремоделирования сердца после использования бесклеточного биоматериала в эксперименте. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24 (7): 63–67. Afanasiev SA, Kondratyeva DS, Usov VYu, Lebedeva AI, Muslimov SA, Popov SV. Prevention of post-infarction cardiac remodeling after using the non-cellular biomaterial in the experiment. *Russian journal of cardiology*. 2019; 24 (7): 63–67. doi: 10.15829/1560-4071-2019-7-63-67.
 97. Лебедева АИ, Муслимов СА, Гареев ЕМ, Попов СВ, Афанасьев СА, Кондратьева ДС. Экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемизированном миокарде после применения аллогенного биоматериала. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (7): 73–79. Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Popov SV, Afanasiev SA, Kondratieva DS. Metalloproteases and inhibitors expression in myocardium under ischemic conditions after allogenic biomaterial introduction. *Russian journal of cardiology*. 2018; 23 (7): 73–79. doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-73-79.
 98. Лебедева АИ, Муслимов СА, Мусина ЛА, Гареев ЕМ, Кадыров РЗ, Кондратьева ДС и др. Эффект интрамиокардиального введения аллогенного биоматериала на уровень ангиогенеза и ремоделирования постинфарктического рубца у крыс. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 3: 156–166. Lebedeva AI, Muslimov SA, Musina LA, Gareev EM, Kadyrov RZ, Kondratyeva DS et al. Effect of intramyocardial allogenic biomaterial injection on angiogenesis and postischemic scar remodeling in rats. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2020; 3: 156–166. doi: 10.15825/1995-1191-2020-3-156-166.
 99. Лебедева АИ, Муслимов СА, Шангина ОР, Афанасьев СА, Кондратьева ДС, Попов СВ. Влияние аллогенного биоматериала на ремоделирование рубца в подострой стадии инфаркта миокарда. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 5: 166. Lebedeva AI, Muslimov SA, Shangina OR, Afanasiev SA, Kondratyeva DS, Popov SV. Effect of allogenic biomaterial on scar remodeling in the subacute stage of myocardial infarction. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2019; 5: 166.

100. Лебедева АИ, Афанасьев СА, Кондратьева ДС, Гареев ЕМ, Муслимов СА, Попов СВ. Коррекция рубцовых изменений инфаркта миокарда в подострой стадии при применении диспергированного аллогенного биоматериала. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24 (7): 68–74. Lebedeva AI, Afanasiev SA, Kondratyeva DS, Gareev EM, Muslimov SA, Popov SV. Correction of cicatricial changes in subacute stage of myocardial infarction with using of dispersed allogenic biomaterial. *Russian journal of cardiology*. 2019; 24 (7): 68–74. doi: 10.15829/1560-4071-2019-7-68-74.
101. Kawecki M, Łabuś W, Klama-Baryla A, Kitala D, Kraut M, Glik J et al. A review of decellurization methods caused by an urgent need for quality control of cell-free extracellular matrix' scaffolds and their role in regenerative medicine. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018 Feb; 106 (2): 909–923. doi: 10.1002/jbm.b.33865.
102. Jiang Y, Li R, Han C, Huang L. Extracellular matrix grafts: From preparation to application (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Feb; 47 (2): 463–474. doi: 10.3892/ijmm.2020.4818.
103. Keane TJ, Badylak SF. The host response to allogeneic and xenogeneic biological scaffold materials. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015 May; 9 (5): 504–511. doi: 10.1002/term.1874.
104. Cramer MC, Badylak SF. Extracellular Matrix-Based Biomaterials and Their Influence Upon Cell Behavior. *Ann Biomed Eng*. 2020 Jul; 48 (7): 2132–2153. doi: 10.1007/s10439-019-02408-9.
105. Dziki JL, Badylak SF. Extracellular Matrix for Myocardial Repair. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1098: 151–171. doi: 10.1007/978-3-319-97421-7.
106. Saldin LT, Cramer MC, Velankar SS, White LJ, Badylak SF. Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: Structure and function. *Acta Biomater*. 2017 Feb; 49: 1–15. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.068. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27915024; PMCID: PMC5253110.
107. Seif-Naraghi SB, Singelyn JM, Salvatore MA, Osborn KG, Wang JJ, Sampat U et al. Safety and efficacy of an injectable extracellular matrix hydrogel for treating myocardial infarction. *Sci Transl Med*. 2013 Feb 20; 5 (173): 173ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3005503.
108. Sonnenberg SB, Rane AA, Liu CJ, Rao N, Agmon G, Suarez S et al. Delivery of an engineered HGF fragment in an extracellular matrix-derived hydrogel prevents negative LV remodeling post-myocardial infarction. *Biomaterials*. 2015 Mar; 45: 56–63. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.12.021.
109. Akbarzadeh A, Sabetkish S, Kajbafzadeh AM. Cardiac Extracellular Matrix as a Platform for Heart Organ Bioengineering: Design and Development of Tissue-Engineered Heart. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1345: 47–59. doi: 10.1007/978-3-030-82735-9.
110. Wang Z, Long DW, Huang Y, Chen WCW, Kim K, Wang Y. Decellularized neonatal cardiac extracellular matrix prevents widespread ventricular remodeling in adult mammals after myocardial infarction. *Acta Biomater*. 2019 Mar 15; 87: 140–151. doi: 10.1016/j.actbio.2019.01.062.
111. Belviso I, Angelini F, Di Meglio F, Picchio V, Sacco AM, Nocella C et al. The Microenvironment of Decellularized Extracellular Matrix from Heart Failure Myocardium Alters the Balance between Angiogenic and Fibrotic Signals from Stromal Primitive Cells. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 24; 21 (21): 7903. doi: 10.3390/ijms21217903.
112. Liguori GR, Liguori TTA, de Moraes SR, Sinkunas V, Terlizzi V, van Dongen JA et al. Molecular and Biomechanical Clues From Cardiac Tissue Decellularized Extracellular Matrix Drive Stromal Cell Plasticity. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 May 29; 8: 520. doi: 10.3389/fbioe.2020.00520.
113. Федеральный Закон № 180 РФ (ФЗ № 180) «О биомедицинских клеточных продуктах». 2017; пп. 33 и 35. Federal Law № 180 of the Russian Federation (FL № 180) «On Biomedical Cell Products». 2017; paragraphs 33 and 35.
114. Ахмедов ШД, Афанасьев СА, Дьякова МЛ, Фатхутдинов ТХ, Кактурский ЛВ. Использование бесклеточного матрикса для формирования новых кровеносных сосудов и сердца методом тканевой инженерии. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2009; 4 (2): 32–39. Akhmedov ShD, Afanasyev SA, Dyakova ML, Fatkhutdinov TKh, Kaktursky LV. The use of a cell-free matrix for the formation of new blood vessels and the heart by tissue engineering. *Cellular Transplantation and Tissue Engineering*. 2009; 4 (2): 32–39.
115. Akbarzadeh A, Sobhani S, Soltani Khaboushan A, Kajbafzadeh AM. Whole-Heart Tissue Engineering and Cardiac Patches: Challenges and Promises. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Jan 12; 10 (1): 106. doi: 10.3390/bioengineering10010106.
116. Franco-Barraza J, Beacham DA, Amatangelo MD, Cukierman E. Preparation of Extracellular Matrices Produced by Cultured and Primary Fibroblasts. *Curr Protoc Cell Biol*. 2016 Jun 1; 71: 10.9.1–10.9.34. doi: 10.1002/cpcb.2.
117. Parmaksiz M, Elçin AE, Elçin YM. Decellularized Cell Culture ECMs Act as Cell Differentiation Inducers. *Stem Cell Rev Rep*. 2020 Jun; 16 (3): 569–584. doi: 10.1007/s12015-020-09963-y.
118. Schaart JM, Kea-Te Lindert M, Rovers R, Nijhuis WH, Sommerdijk N, Akiva A. Cell-induced collagen alignment in a 3D *in vitro* culture during extracellular matrix production. *J Struct Biol*. 2024 Jun; 216 (2): 108096. doi: 10.1016/j.jsb.2024.108096.
119. Phothichailert S, Samoun S, Fournier BP, Isaac J, Nelwan SC, Osathanon T et al. MSCs-Derived Decellularised Matrix: Cellular Responses and Regenerative Dentistry. *Int Dent J*. 2024 Jun; 74 (3): 403–417. doi: 10.1016/j.identj.2024.02.011.
120. Muthuchamy M, Subramanian K, Padhiar C, Dhanraj AK, Desireddy S. Feasibility study on intact human umbilical cord Wharton's jelly as a scaffold for human autologous chondrocyte: In-vitro study. *Int*

- J Artif Organs*. 2022 Nov; 45 (11): 936–944. doi: 10.1177/03913988221118102.
121. Кондратенко АА, Товпеко ДВ, Волов ДА, Калюжная ЛИ, Чернов ВЕ, Глушаков РИ и др. Децеллюляризованная пуповина как основа для заживления ран на всю толщину. *Биомиметика*. 2024; 9 (7): 405–424. Kondratenko AA, Tovpeko DV, Volov DA, Kalyuzhnaya LI, Chernov VE, Glushakov RI et al. Decellularized Umbilical Cord as a Scaffold to Support Healing of Full-Thickness Wounds. *Biomimetics*. 2024; 9 (7): 405–424. doi: 10.3390/biomimetics9070405.
 122. Li Y, Zhang Y, Zhang G. Comparative Analysis of Decellularization Methods for the Production of Decellularized Umbilical Cord Matrix. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Jul 19; 46 (7): 7686–7701. doi: 10.3390/cimb46070455.
 123. Abbaszadeh H, Ghorbani F, Derakhshani M, Movassaghpour AA, Yousefi M, Talebi M et al. Regenerative potential of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: A new horizon of stem cell therapy. *J Cell Physiol*. 2020 Dec; 235 (12): 9230–9240. doi: 10.1002/jcp.29810.
 124. Aratikatla A, Maffulli N, Gupta M, Potti IA, Potty AG, Gupta A. Wharton's jelly and osteoarthritis of the knee. *Br Med Bull*. 2024 Mar 13; 149 (1): 13–31. doi: 10.1093/bmb/ldad030.
 125. Chao NN, Li JL, Ding W, Qin TW, Zhang Y, Xie HQ et al. Fabrication and characterization of a pro-angiogenic hydrogel derived from the human placenta. *Biomater Sci*. 2022 Apr 12; 10 (8): 2062–2075. doi: 10.1039/d1bm01891d.
 126. Francis MP, Breathwaite E, Bulysheva AA, Varghese F, Rodriguez RU, Dutta S et al. Human placenta hydrogel reduces scarring in a rat model of cardiac ischemia and enhances cardiomyocyte and stem cell cultures. *Acta Biomater*. 2017 Apr 1; 52: 92–104. doi: 10.1016/j.actbio.2016.12.027.
 127. Gamba LK, Gamba LK, da Costa C, Takejima AL, Simeoni RB, Rossa ICM et al. Wharton's Jelly Bioscaffolds Improve Cardiac Repair with Bone Marrow Mononuclear Stem Cells in Rats. *Journal of Functional Biomaterials*. 2025; 16 (5): 175. <https://doi.org/10.3390/jfb16050175>.
 128. Wang HS, Hung SC, Peng ST, Huang CC, Wei HM, Guo YJ et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cells*. 2004; 22 (7): 1330–1337. doi: 10.1634/stemcells.2004-0013.
 129. Nishiyama N, Miyoshi S, Hida N, Uyama T, Okamoto K, Ikegami Y et al. The significant cardiomyogenic potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells *in vitro*. *Stem cells*. 2007; 25: 2017–2024. doi: 10.1634/stemcells.2006-0662.
 130. Калюжная ЛИ, Чернов ВЕ, Фрумкина АС, Чеботарев СВ, Земляной ДА, Товпеко ДВ и др. Изготовление тканеинженерного бесклеточного матрикса пуповины человека. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2020; 1 (69): 124–130. Kalyuzhnaya LI, Chernov VE, Frumkina AS, Chebotarev SV, Zemlyanoy DA, Tovpeko DV et al. Fabrication of human wharton's jelly extra cellular matrix for tissue engineering. *Bulletin of the russian military medical academy*. 2020; 1 (69): 124–130. doi: 10.17816/brmma25980.
 131. Калюжная ЛИ, Соколова МО, Чернов ВЕ, Земляной ДА, Чеботарев СВ, Чалисова НИ и др. Влияние бесклеточного матрикса пуповины человека на динамику роста и жизнеспособность культивируемых клеток человека и животных *ex vivo*. *Гены и Клетки*. 2021; 16 (3): 72–79. Kalyuzhnaya LI, Sokolova MO, Chernov VE, Zemlyanoy DA, Chebotarev SV, Chalisova NI et al. The effect of the cell-free matrix of the human umbilical cord on the growth dynamics and viability of cultured human and animal cells *ex vivo*. *Genes & Cells*. 2021; 16 (3): 72–79. doi: 10.23868/202110010.
 132. Чеботарев СВ, Калюжная ЛИ, Хоминец ВВ, Чернов ВЕ, Фрумкина АС, Земляной ДА и др. Регенеративные эффекты гидрогеля из биоматериала пуповины человека в восстановлении повреждений суставного хряща. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2020; 8 (4 (30)): 119–125. Chebotarev SV, Kalyuzhnaya LI, Khominets VV, Chernov VE, Frumkina AS, Zemlyanoy DA et al. Regenerative effects of human umbilical cord hydrogel in the treatment of articular cartilage injuries. *Clinical and experimental surgery. Petrovsky journal*. 2020; 8 (4 (30)): 119–125. doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-4-119-125.

Статья поступила в редакцию 13.10.2025 г.
The article was submitted to the journal on 13.10.2025