Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_6_37-49
EDN: IPWWDV

Физиологические и патофизиологические предпосылки репаративного потенциала эпикарда

Е. В. Тимофеев [1], **Я. Э. Булавко** [2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

[2] Университет Западного Онтарио, Лондон, Канада

✉ Тимофеев Евгений Владимирович — darrieux@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания и, в частности, инфаркт миокарда, занимают главенствующее место в структуре смертности и инвалидизации во всём мире. Отдалённые осложнения инфаркта — ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма, аневризмы левого желудочка существенно снижают качество жизни больных, приводят к повышению уровня инвалидизации и к серьёзным финансовым затратам. Актуальным направлением медицины является поиск механизмов кардиальной регенерации после случившегося инфаркта миокарда.

Предположение о регенеративном потенциале эпикарда основано на результатах прицельного изучения его свойств и характеристик. В процессе эмбриогенеза эпикард продуцирует большое количество мультипотентных клеток-предшественников, которые в дальнейшем подвергаются эпителиально-мезенхимальной трансформации. Эти клетки мигрируют в толщу миокарда и дают начало различным кардиальным типам клеток, в том числе — кардиомиоцитам. Эпикард участвует в синтезе паракринных факторов, которые обеспечивают рост коронарных сосудов, а также дифференцировку и развитие миокарда в целом. В основе разрабатываемых механизмов восстановления миокарда лежат различные способы стимуляции активности эпикарда по эмбриональному пути.

В статье структурируется имеющаяся в настоящее время информация о репаративном потенциале эпикарда — физиологические аспекты в эмбриогенезе, а также его реакции на повреждение миокарда.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпикард, стимуляция, инфаркт миокарда, цитокины, трансформирующий фактор роста, прогениторные клетки эпикарда, эпителиально-мезенхимальная трансформация, морфогенез сердца

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тимофеев ЕВ, Булавко ЯЭ. Физиологические и патофизиологические предпосылки репаративного потенциала эпикарда. *Juvenis Scientia*. 2024;10(6):37-49. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_6_37-49. EDN: IPWWDV.

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная
© Тимофеев Е.В., Булавко Я.Э., 2024

Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_6_37-49
EDN: IPWWDV

Physiological and Pathophysiological Prerequisites for the Reparative Potential of the Epicardium

Eugene V. Timofeev [1], **Yana E. Bulavko** [2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
[2] University of Western Ontario, London, Canada

✉ Eugene V. Timofeev — darrieux@mail.ru

Cardiovascular diseases, and in particular, myocardial infarction, occupy a dominant place in the structure of mortality and disability worldwide. Long–term complications of a heart attack — myocardial remodeling, chronic heart failure, rhythm disturbances, left ventricular aneurysms significantly reduce the quality of life of patients, increase the level of disability, and finally, lead to serious financial costs. An urgent area of medicine is the search for mechanisms of cardiac regeneration after a myocardial infarction.

The assumption about the regenerative potential of the epicardium is based on studying its properties and characteristics. During embryogenesis, the epicardium produces a large number of multipotent progenitor cells of the epicardium, which subsequently undergo epithelial-mesenchymal transformation. These cells migrate into the thickness of the myocardium and give rise to various cardiac cell types, including cardiomyocytes. The epicardium participates in the synthesis of paracrine factors that ensure the growth of coronary vessels, as well as the differentiation and development of the myocardium as a whole. The mechanisms of myocardial repair being developed are based on various ways to stimulate the activity of the epicardium along the embryonic pathway.

The article structures the currently available information on the reparative potential of the epicardium — physiological aspects in embryogenesis, as well as its response to myocardial damage.

KEYWORDS: epicardium, stimulation, myocardial infarction, cytokines, transforming growth factor, progenitor cells of the epicardium, epithelial-mesenchymal transformation, morphogenesis of the heart

FOR CITATION: Timofeev EV, Bulavko YE. Physiological and Pathophysiological Prerequisites for the Reparative Potential of the Epicardium. *Juvenis Scientia*. 2024;10(6):37-49. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_6_37-49.

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
© Timofeev E.V., Bulavko Y.E., 2024

ВВЕДЕНИЕ

Перикард является наружной оболочкой сердца, наружный слой которого образован соединительной тканью и прикрепляется к диафрагме, плевре и грудине, а внутренний — разделяется на два листка: висцеральный и париетальный [1]. В процессе эмбриогенеза эпикард продуцирует мультипотентные клетки-предшественники — прогениторные клетки эпикарда (ПКЭ), которые затем подвергаются эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) [2]. ПКЭ дают начало различным типам клеток — фибробластам, адипоцитам, кардиомиоцитам, эндотелиальным клеткам и гладкомышечным клеткам сосудистой стенки [3].

Эпикард синтезирует также ряд паракринных факторов, которые обеспечивают рост коронарных сосудов, а также дифференцировку и развитие миокарда [4, 5]. Когда формирование сердца завершено, происходит подавление экспрессии этих факторов, остановка пролиферации и образование сплошного слоя клеток с плоскоклеточной морфологией — собственно клеток эпикарда [6, 7]. Перераспределение клеток проэпикарда и полное покрытие сердца человека происходит к концу пятой недели эмбриогенеза (табл. 1) [8, 9].

Для того, чтобы понять основные принципы современных экспериментальных методов активации эпикарда и, как следствие, его репаративного потенциала, необходимо обратиться к некоторым генетическим, биохимическим и молекулярным взаимодействиям, лежащим в основе этого процесса.

ФОРМИРОВАНИЕ ЭПИКАРДА В ПРОЦЕССЕ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Во время эмбриогенеза эпикард формируется из проэпикардиальных клеток, происходящих от перикардиального целомического мезотелия [21]. У млекопитающих перемещение проэпикардиальных клеток происходит путём образования свободно плавающих клеточных агрегатов и прямого контакта с поверхностью миокарда [22, 23]. У большинства видов эпикард представлен одним слоем клеток, однако у человека это многослойные мезотелиальные клеточные образования [24]. Между эпикардом и миокардом находится субэпикардиальное пространство, в котором располагаются эластические волокна, кровеносные сосуды, а также жировая ткань, которая может там аккумулироваться в течение жизни [25, 26]. Как только созревание эпикарда завершено и он полностью окружил миокард, эпикардиальные клетки начинают экспрессировать различные транскрипционные факторы.

Одним из первых начинает свою работу транскрипционный фактор-21 Tcf21 (transcription factor-21). Этому фактору придают важную роль в развитии эпикарда. Было показано, что отсутствие Tcf21 сохраняет свойства ПКЭ и не позволяет формировать упорядоченные клеточные пласты [27]. К другим значимым факторам транскрипции относят следующие: фактор опухоли Вилмса-1, WT1 (Wilms' tumor factor-1), участвующий в эпикардиальной адгезии и сохранении компактности ткани за счёт активации другого транскрипционного фактора — T-box18 (T-box transcription factor-18) [28]. Последний, в свою очередь, поддерживает статус ПКЭ, формируя их регенераторный потенциал [29, 30]. В исследованиях на мышах было описано, что благодаря этим и некоторым другим факторам инициируется и поддерживается ЭМТ. В то время как WT1 определяет эпикардиальные свойства ткани и ингибирует ЭМТ путём подавления экспрессии Slug [Slug (SNAI2) наряду с SNAI1 являются главными регуляторными факторами транскрипции для органогенеза и заживления ран], T-box18 обладает обратным действием. В условиях повышения экспрессии Slug и инициации ЭМТ происходит пролиферация клеток, а также дифференцировка и созревание эпикарда [31]. Как уже было отмечено, эпикард является не только источником клеток и эпикардиального матрикса, но и синтезирует различные паракринные факторы, критически значимые для правильного формирования миокарда и коронарных артерий [32].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА В НОРМЕ

В процессе развития эмбрионального сердца некоторая часть ПКЭ проходит ЭМТ. Это сложный процесс, в ходе которого клетки подвергаются транскрипционному перепрограммированию —

Таблица 1 / Table 1

Некоторые паракринные факторы, выделяемые эпикардом, и их роль в морфогенезе сердца / Some paracrine factors secreted by the epicardium and their role in heart morphogenesis

Паракринный фактор / Paracrine Factor	Роль / Role
Факторы транскрипции GATA4 и GATA6 [10] / Transcription factors GATA4 and GATA6 [10]	Правильное формирование коронарных артерий за счёт регуляции субэпикардиальных эндотелиоцитов / Proper formation of the coronary arteries through the regulation of subepicardial endothelial cells
Ретиноевая кислота (витамин А) и её рецепторы [11, 12] / Retinoic acid (vitamin A) and its receptors [11, 12]	Стимуляция пролиферации кардиомиоцитов (с участием FGF-9 и FGF-2) и обеспечение прилежания миокарда к эпикарду / Stimulation of cardiomyocyte proliferation (involving FGF-9 and FGF-2) and ensuring the adhesion of the myocardium to the epicardium
Различные факторы роста фибробластов (FGF) и их рецепторы [13, 14] / Various fibroblast growth factors (FGF) and their receptors [13, 14]	Стимуляция пролиферации кардиомиоцитов, инвазии эпикардиальных клеток в миокард (путём активации FGFR1) и обеспечение правильного формирования миокарда / Stimulation of cardiomyocyte proliferation, invasion of epicardial cells into the myocardium (via FGFR1 activation), and ensuring proper myocardium formation
Сигнальный белок Hedgehog [15, 16] / Hedgehog signaling protein [15, 16]	Созревание миокарда и коронарных артерий / Maturation of the myocardium and coronary arteries
Хемокины подсемейства CXC (стромальный клеточный фактор-1) [17, 18] / CXC subfamily chemokines (stromal cell factor-1) [17, 18]	Развитие коронарных артерий (за счёт продукции CXCL12) / Development of the coronary arteries (through the production of CXCL12)
Трансформирующие факторы роста (TGF) [19] / Transforming growth factors (TGF) [19]	Потеря эпикардиального фенотипа и дифференцировка по типу гладкомышечной ткани (TGFβ1и TGFβ2) / Loss of the epicardial phenotype and differentiation into smooth muscle-like cells (TGFβ1 and TGFβ2)
Сигнальный путь Wingless-WNT/β-catenin [20] / Wingless-WNT/β-catenin signaling pathway [20]	Дифференцировка клеток с самых ранних этапов развития сердца, формирование клапанов, активация эпикарда / Differentiation of cells from the earliest stages of heart development, valve formation, and activation of the epicardium

утрате эпителиальных свойств, и дифференцировке в подвижные мезенхимальные клетки [33]. Известно, что эпителиальные клетки имеют ряд отличительных черт: апикально-базальную полярность, неподвижность и межклеточные щелевые контакты. ЭМТ приводит к разрушению межклеточных взаимодействий, потере полярности и реорганизации цитоскелета путём подавления эпителиальных генов с последующей активацией мезенхимальных. Экспрессия медиаторов, участвующих в ЭМТ, и их связь с соответствующими рецепторами инициирует внутриклеточный молекулярный каскад, который способствует смене фенотипа клеток [34, 35].

До сих пор остаётся неясным, все ли эпикардиальные клетки могут быть подвержены ЭМТ, или только некоторые из них способны к такому переходу [3]. Исследования показали, что β-катенин, один из белков семейства катенинов, которые участвуют в формировании межклеточных контактов и определяют эпителиальный фенотип клеток, влияет на работу генов, участвующих в ЭМТ [36,

37]. Подавление экспрессии β-катенина приводит к пространственному нарушению формирования веретёна деления в ПКЭ и утрате ими промиграционного потенциала [37].

ЭМТ регулируется рядом транскрипционных факторов (SNAI1, SNAI2, HAND2, TWIST1). В результате этой трансформации образуются клетки с мезенхимальным фенотипом — ПКЭ, которые способны к пролиферации и активной миграции. В этом процессе принимают участие и некоторые биомолекулы. Например, локальная экспрессия трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и основного фактора роста фибробластов (b-FGF) способствует деградации базальной мембраны, реорганизации цитоскелета и перегруппировке актина, что необходимо для процесса перемещения клеток [34]. TGF-β также стимулирует экспрессию транскрипционных факторов SNAI1 и SLUG, которые подавляют транскрипцию эпителиальных генов, способствуя ЭМТ и подвижности клеток [36].

Другим важным фактором, делающим ЭМТ возможной, является тимозин-β-4 (Tβ4) — белок, связывающий мономер актина и регулирующий подвижность клеток [38]. Приобретая мезенхимальный фенотип, клетка мигрирует в противоположном от базальной мембраны направлении. Через субэпикардиальное пространство ПКЭ внедряются в толщу миокарда, где подвергаются дифференцировке *in situ* в различные типы клеток в зависимости от действующих на них конкретных биомолекул [3]. Известно, что превращение ПКЭ в одну из наиболее представленных клеточных групп в сердце — фибробластов (именно эти клетки продуцируют экстрацеллюлярный матрикс) — происходит под влиянием комплекса медиаторов: HAND2 (через рецептор тромбоцитарного фактора роста α, PDGFRα), ретиноевой кислоты, транскрипционного фактора Tcf21 [39, 40]. Образование гладкомышечных клеток, которые являются компонентами сосудистой стенки новых коронарных сосудов, активируется факторами: Notch, TGF-β1 и β2, Tcf21 и HAND2 (через рецептор тромбоцитарного фактора роста β) [41–44].

В отношении происхождения кардиомиоцитов и эндотелиоцитов ведутся дискуссии. В нескольких независимых исследованиях было показано, что эндотелиальные клетки коронарных сосудов имеют неэпикардиальное происхождение. Вероятно, у млекопитающих они происходят из венозного синуса и эндокарда желудочков [29, 45, 46]. Однако в более поздних исследованиях с применением Cre-Lox рекомбинации (метода, позволяющего отследить клеточное происхождение и дальнейшее развитие) продемонстрировано, что некоторая субпопуляция эндотелиальных клеток в коронарной сосудистой сети берёт начало из поперечной перегородки (*septum transversum*), то есть из мезотелиальных клеток проэпикарда [47]. Предполагают, что медиатором в формировании и созревании коронарных артерий выступает цитокин CXCL12 (фактор стромальных клеток-1, Stromal Cell-derived Factor, SDF-1) [17, 18].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЭПИКАРДА В ОТВЕТ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

В постнатальном периоде эпикард стабилизируется и в норме не проявляет пролиферативных и промиграционных свойств. Однако в ответ на повреждение эпикардиальные клетки реактивируются по типу эмбриональных, включая экспрессию генов Wt1 и генетических маркеров ЭМТ — T-box18 и SNAI1. Так клетки подвергаются ЭМТ и мигрируют в субэпикардиальное пространство для участия в репарации ткани — эти два процесса крайне важны для обеспечения регенерации миокарда [51, 52]. У мышей первой недели жизни обнаружена возможность полного восстановления сердца после повреждения [53]. Получены данные, что у новорождённых мышей после резекции верхушки сердца в области повреждения образуются гладкомышечные клетки и кардиомиоциты с генетической меткой T-box18+, характерной для эпикардиальных клеток. Однако дальнейшие исследования показали, что подобные метки имеются и в компонентах уже существовавших коронарных артерий. Проанализировав полученные данные, исследователи пришли к выводу, что даже зрелое сердце способно к восстановлению миокарда после повреждения, но этот потенциал крайне мал и прогрессивно снижается после рождения [54].

Отмечено, что в эпикарде сформированного сердца, перенёсшего ишемические события, про-

исходит активация ранних генов развития (Wt1, T-box18, Raldh1, SNAI1, αSMA) [49, 55, 56]. Пик активности данных генов приходится на 3–5 сутки после воспроизведённого инфаркта миокарда и сохраняется до 7 дней [57], а по некоторым данным вплоть до 14 дней, охватывая до 75% эпикардиальных клеток, а затем постепенно снижается [48, 49]. Интересно, что активация происходит не только в области поражения, но и по всей поверхности эпикарда, что, по-видимому, осуществляется за счёт перикардиальной жидкости [55, 58]. Молекулярные механизмы этих изменений остаются неясными, однако некоторые авторы полагают, что именно гипоксия и фактор, индуцированный гипоксией-1α, HIF-1α, являются триггерами реактивации эпикарда в ответ на повреждение [59, 60].

При моделировании на мышах получены данные о дифференцировке ПКЭ в миокардиальные фибробласты. Популяция этих клеток активно синтезирует коллаген для замещения повреждённых кардиомиоцитов с образованием рубцовой ткани [61–63]. Кроме того, установлено, что клетки эпикарда мышей могут превращаться в гладкомышечные клетки и перициты, и в меньшей степени в эндотелиоциты. Все перечисленные клетки являются компонентами сосудистой стенки [29, 64]. В 2015 г. группой учёных из Калифорнийского Центра изучения регенеративной медицины и исследований стволовых клеток (Broad Center of Regeneration Medicine and Stem Cell Research) с помощью метода отслеживания клеточного происхождения было выяснено, что эпикард может давать начало и адипоцитам сердца [66].

Тем не менее вокруг регенеративного потенциала эпикардиальных клеток ведутся споры. В ряде исследований обнаружено, что образование новых клеток в ответ на повреждение происходит из уже существующих в ткани сердца [54, 67–69], в то же время данных об увеличении популяции кардиомиоцитов и вовсе получено не было [70]. Даже несмотря на то, что было зафиксировано накопление КПЭ в области резецированной верхушки сердца у полосатой рыбки *Danio rerio*, часть из которых трансформировалась в кардиомиоциты, чётких доказательств в пользу их именно эпикардиального происхождения не получено [71]. В последующих работах, выполненных на трансгенных мышах, было установлено, что кардиомиоциты могут происходить из клеток эпикарда. Однако полученные результаты ставятся под сомнение, поскольку метки T-box18 и Wt1, использованные для отслеживания клеточного происхождения в ходе этого эксперимента, могут самостоятельно присутствовать у кардиомиоцитов [29, 64, 72].

В 2017 г. была обнаружена экспрессия CD73 на поверхности ПКЭ в области инфаркта миокарда. Этот белок способен превращать внеклеточный АТФ и НАД в аденозин. Внеклеточный аденозин стимулирует выработку интерлейкина-6 и интерлейкина-11, а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Кроме того, получены данные о способности ПКЭ к продукции профибротического белка тенасцина-С, способствующего миграции данных клеток. Таким образом, создавшееся микроокружение поддерживает ангиогенез и воспалительные процессы в области повреждения, что необходимо для восстановления сердца [73]. Более того, этот многоклеточный слой способствует иммунной регуляции, устраняет погибшие клетки и внеклеточные фрагменты из повреждённой области, содействуя возобновлению клеточной популяции в зоне повреждения и стимулируя регенеративные реакции и кардиопротективные свойства повреждённого сердца [74, 75].

В более позднем исследовании был описан протокол выращивания ПКЭ как эмбриональных, так и созревших, в ходе которого были успешно сохранены свойства эпителиальных клеток, а ЭМТ они подвергались только под влиянием TGF-β [52]. Воспроизведённые эмбриональные ПКЭ обладали меньшими способностями к миграции, но активнее проходили через ЭМТ и были более чувствительны к изменениям внешней среды, чем ПКЭ взрослого человека. Хотя точные механизмы этого явления остаются неясными, полученная клеточная культура обладает способностью к активации клеток и пластичностью, что предполагает возможное применение на эпикарде человека.

Схожие результаты получены другой группой учёных — использование BMP4 и ретиноевой кислоты способствовало дифференцировке пула человеческих эмбриональных стволовых клеток

и индуцированных плюрипотентных клеток в ПКЭ без использования WNT. При имплантации их в эмбрионы цыплят возникшие ПКЭ демонстрировали функциональные свойства в виде адгезии и распространения в ткань миокарда. При этом одни исследователи обнаруживали инъецированные клетки преимущественно в субэпикардиальном пространстве, в то же время другие указывали, что клетки, выращенные разработанным методом, распространялись через толщу миокарда и включались в эпикард, что предположительно объясняется более близкой принадлежностью к эпителиальным клеткам [76].

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭПИКАРДА

Важным аспектом в исследованиях активации эпикарда является способ доставки биологически активных веществ к месту назначения. На начальных этапах введение человеческих ПКЭ мышам проводилось непосредственно в область некроза миокарда, что способствовало поддержанию функции сердца со второй и вплоть до шестой недели после инфаркта. Тем не менее, имплантированные клетки экспрессировали α-актин гладкомышечных клеток и фактор фон Виллебранда, но не маркеры кардиомиоцитов. Также было отмечено, что ПКЭ незначительно интегрировались в сосудистую стенку и существовали относительно короткий период времени — лишь небольшое их количество определялось через 6 недель. Авторы полагают, что вклад ПКЭ в васкулогенез в основном опосредован паракринным механизмом [77]. Впоследствии этой же группой учёных проведена совместная трансплантация человеческих ПКЭ и предшественников кардиомиоцитов, что заметно улучшило функцию левого желудочка по сравнению с использованием лишь одного типа клеток, как описано выше [78]. Такой эффект, по-видимому, вызван коммуникацией между совместно трансплантированными клетками, приведшей к дополнительной секреции паракринных факторов.

Для внутримиокардиальной доставки лигандов сигнального пути Notch, являющегося критическим компонентом формирования сердечно-сосудистой системы и морфогенеза, были разработаны гидрогелевые основы, в результате чего улучшалась функция сердца и ангиогенез в постинфарктной области [79]. В экспериментах с Tβ4 были использованы такие методы доставки как интраперитонеальная инъекция [80, 81] и локальное (интрамиокардиальное) применение в виде коллаген-хитозановых гидрогелевых патчей [82]. Несмотря на то, что результаты экспериментов были противоречивы, использование упомянутых способов доставки несколько повысило эффективность методов по сравнению с внутривенным введением, но всё равно недостаточно соответствовало поставленным целям, что послужило стимулом для разработки других методов. Направленная доставка микросфер Tβ4 под транспозонную плазмидную систему привела к значительному увеличению продукции Tβ4 в сердцах крыс в течение 3 месяцев после инфаркта миокарда [83]. При таком способе доставки увеличенное количество клеток предшественников, синтезирующих Wt1, начало экспрессировать тропонин T в миокарде. Доставка в миокард Tβ4 с помощью микросфер также способствовала продолжительному ангиогенезу, подтверждённому за счёт увеличения количества гладкомышечного α-актина, VEGF, TIE2 и мРНК PECAM, а также увеличения плотности коронарных артерий и капилляров. Важно, что под действием Tβ4 увеличивалась долгосрочная пролиферация кардиомиоцитов (до 3 месяцев), что определяло самовозобновление клеток [84].

Для создания кардиальных биопатчей могут быть использованы не только отдельные вещества, но и различные типы клеток, в том числе с возможностью целенаправленной дифференцировки для осуществления репарации сердечной ткани. Так, в 2017 г. Zhao et al. [85] произвели стимуляцию ПКЭ факторами Wnt и Ra, что привело к направлению трансформации этих клеток по эпикардиальному пути.

За последние годы стало очевидным, что использование низкомолекулярных соединений также может быть эффективным. В недавних исследованиях изучалась возможность применения малых молекул для стимуляции эпикардиальной

дифференцировки и ЭМТ после инфаркта миокарда у крыс. Было показано, что низкомолекулярный сигнальный модулятор Wnt содействует ЭМТ и улучшает функцию сердца у крыс, перенёсших инфаркт миокарда [86].

В исследованиях 2017 года путь Wnt подвергался воздействию низкомолекулярным ингибитором GSK-3-CHIR99021, что привело к его стимуляции и превращению плюрипотентных стволовых клеток человека в клетки, подобные эпикардиальным [85]. Для увеличения популяции эпикардиальных клеток [87] использовали 3 различных низкомолекулярных ингибитора (GSK-3-CHIR99021, CHIR98014 и BIO-acetoxime), что блокировало до 95% популяции Wnt+ эпикардиальных клеток, а также ингибиторы рецепторов TGF-β1-A83–01, RepSox, SB505124. Было продемонстрировано, что выращенные эпикардиальные клетки могут быть посеяны на биопатчи из внеклеточного матрикса, полученного от кардиальных фибробластов. У мышей с индуцированным инфарктом миокарда аппликация таких патчей на поверхность сердца привела к ускорению ЭМТ и значительной дифференцировке клеток в подобные фибробластам и гладкомышечным клеткам в толще миокарда. Однако длительная эффективность воздействия таких патчей на функцию повреждённого миокарда остаётся ограниченной [88].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идея использования репаративного потенциала эпикарда в ответ на повреждение миокарда ишемического генеза в настоящее время активно развивается. С одной стороны, идёт дальнейшее изучение механизмов репарации в лабораторных условиях на культурах тканей и линиях лабораторных животных, с другой — появляются первые данные о клиническом опыте применения стимуляции эпикарда в реальных условиях специализированных стационаров. Пока перевес явно на стороне доклинических исследований — получены убедительные данные о возможности воздействия цитокинами и рядом других молекул с целью изменения типа реакции с фиброзирования на репарацию. В основе этих исследований — понимание роли эпикарда в развитии миокарда и структур сердца в процессе эмбриогенеза человека и животных. В настоящее время изучена роль таких паракринных факторов, как факторы транскрипции GATA4 и GATA6, ретиноевая кислотя, трансформирующие факторы роста и факторы роста фибробластов. Некоторые из них показывают высокую эффективность при их использовании для стимуляции репарации миокарда не только *in vitro*, но и *in vivo*. Успехи в этом направлении уже нашли первые случаи применения в клинической практике, что, вероятно, в ближайшем будущем откроет новые перспективы помощи пациентам с поражением сердца.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Smits AM, Dronkers E, Goumans MJ. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: Their origin, role and fate. *Pharmacological Research*. **2018**;127:129-140. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.07.020
2. Trembley MA, Velasquez LS, Bentley KLDM, Small EM. Myocardin-related transcription factors control the motility of epicardium-derived cells and the maturation of coronary vessels. *Development*. **2015**;142:21-30. DOI: 10.1242/dev.116418
3. Sanchez-Fernandez C, Rodriguez-Outeiriño L, Matias-Valiente L, et al. Regulation of Epicardial Cell Fate during Cardiac Development and Disease: An Overview. *Int J Mol Sci*. **2022**;23:3220. DOI: 10.3390/ijms23063220. EDN: YBJVFM

4. Olivey HE, Svensson EC. Epicardial-myocardial signaling directing coronary vasculogenesis. *Circ Res*. **2010**;(106):818-832. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.209197. EDN: NZPQTB
5. Wessels A, Perez-Pomares JM. The epicardium and epicardially derived cells (EPDCs) as cardiac stem cells. *Anat Rec Part A Discov Mol Cell Evol Biol*. **2004**;(276A):43-57. DOI: 10.1002/ar.a.10129
6. Lupu IE, Redpath AN, Smart N. Spatiotemporal analysis reveals overlap of key proepicardial markers in the developing murine heart. *Stem Cell Rep*. **2020**;14:770-787. DOI: 10.1016/j.stemcr.2020.04.002. EDN: AMSNMK
7. Velecela V, Torres-Cano A, Garcia-Melero A, et al. Epicardial cell shape and maturation are regulated by Wt1 via transcriptional control of Bmp4. *Development*. **2019**;146:dev178723. DOI: 10.1242/dev.178723
8. Risebro CA, Vieira JM, Klotz L, Riley PR. Characterisation of the human embryonic and foetal epicardium during heart development. *Development*. **2015**;(142):3630-3636. DOI: 10.1242/dev.127621
9. Дергилев КВ, Комова АВ, Цоколаева ЗИ, и др. Эпикард как новая мишень для регенеративных технологий в кардиологии. *Гены и клетки*. **2020**;15(2):33-40. [Dergilev KV, Komova AV, Tsokolaeva ZI, et al. Epicardium as a new target for regenerative technologies in cardiology. *Genes and cells*. **2020**;15(2):33-40. (in Russ.)]. DOI: 10.23868/202004016. EDN: ZWNMPT
10. Kolander KD, Holtz ML, Cossette SM, et al. Epicardial GATA factors regulate early coronary vascular plexus formation. *Dev Biol*. **2014**;(386):204-215. DOI: 10.1016/j.ydbio.2013.12.033
11. Sucov HM, Dyson E, Gumeringer CL, et al. RXRα mutant mice establish a genetic basis for vitamin A signaling in heart morphogenesis. *Genes Dev*. **1994**;8(9):1007-1018 DOI: 10.1101/gad.8.9.1007
12. Velecela V, Lettice LA, Chau Y-Y, et al. WT1 regulates the expression of inhibitory chemokines during heart development. *Hum Mol Genet*. **2013**;22:5083-5095. DOI: 10.1093/hmg/ddt358
13. Lavine KJ, Yu K, White AC, et al. Endocardial and epicardial derived FGF signals regulate myocardial proliferation and differentiation in vivo. *Dev Cell*. **2005**;(8):85-95. DOI: 10.1016/j.devcel.2004.12.002
14. Pennisi DJ, Mikawa T. FGFR-1 is required by epicardium-derived cells for myocardial invasion and correct coronary vascular lineage differentiation. *Dev Biol*. **2009**;(328):148-159. DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.01.023
15. Lavine KJ, White AC, Park C, et al. Fibroblast growth factor signals regulate a wave of Hedgehog activation that is essential for coronary vascular development. *Genes Dev*. **2006**;20(12):1651-1666. DOI: 10.1101/gad.1411406
16. Lavine KJ, Ornitz DM. Fibroblast growth factors and Hedgehogs: at the heart of the epicardial signaling center. *Trends Genet*. **2008**;24(1):33-40. DOI: 10.1016/j.tig.2007.10.007
17. Cavallero S, Shen H, Yi C, et al. CXCL12 Signaling Is Essential for Maturation of the Ventricular Coronary Endothelial Plexus and Establishment of Functional Coronary Circulation. *Dev Cell*. **2015**;33(4):469-477. DOI: 10.1016/j.devcel.2015.03.018
18. Sharma B, Ho L, Ford GH, et al. Alternative Progenitor Cells Compensate to Rebuild the Coronary Vasculature in Elabela- and Apj-Deficient Hearts. *Dev Cell*. **2017**;42(6):655-666.e3. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.08.008
19. Compton LA, Potash DA, Mundell NA, Barnett JV. Transforming growth factor-beta induces loss of epithelial character and smooth muscle cell differentiation in epicardial cells. *Dev Dyn*. **2006**;235(1):82-93. DOI: 10.1002/dvdy.20629
20. Majidinia M, Aghazadeh J, Jahanban-Esfahlani R, Yousefi B. The roles of Wnt/β-catenin pathway in tissue development and regenerative medicine. *J Cell Physiol*. **2018**;233(8):5598-5612. DOI: 10.1002/jcp.26265
21. Schlueter J, Brand T. Origin and fates of the proepicardium. *Aswan Hear Cent Sci Pract Ser*. **2011**;(11). DOI: 10.5339/ahcsps.2011.11
22. Rodgers LS, Lalani S, Runyan RB, Camenisch TD. Differential growth and multicellular villi direct proepicardial translocation to the developing mouse heart. *Dev Dyn*. **2008**;237(1):145-152. DOI: 10.1002/dvdy.21378

23. Plavicki JS, Hofsteen P, Yue MS, et al. Multiple modes of proepicardial cell migration require heartbeat. *BMC Dev Biol*. **2014**;14:18. DOI: 10.1186/1471-213X-14-18. EDN: HXYZKK
24. Limana F, Zacheo A, Mocini D, et al. Identification of myocardial and vascular precursor cells in human and mouse epicardium. *Circ Res*. **2007**;101(12):1255-1265. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.150755
25. Antonopoulos AS, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol*. **2017**;595(12):3907-3917. DOI: 10.1113/JP273049
26. Чёрная А, Камышанская ИГ, Пчелин ИЮ. Физиологическое и патологическое значение перикардиального жира для сердца и прилежащих сосудов. *Juvenis Scientia*. **2022**;8(1):32-41. [Chiornaya A, Kamyshanskaya IG, Pchelin IY. Physiological and Pathological Significance of Pericardial Fat for the Heart and Adjacent Vessels. *Juvenis Scientia*. **2022**;8(1):32-41. (in Russ.)]. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_32-41. EDN: JZAEYE
27. Tandon P, Miteva YV, Kuchenbrod LM, et al. Tcf21 regulates the specification and maturation of proepicardial cells. *Development*. **2013**;140(11):2409-2421. DOI: 10.1242/dev.093385. EDN: RKSTCD
28. Kirschner KM, Wagner N, Wagner KD, et al. The Wilms tumor suppressor Wt1 promotes cell adhesion through transcriptional activation of the alpha4integrin gene. *J Biol Chem*. **2006**;281(42):31930-31939. DOI: 10.1074/jbc.M602668200
29. Cai CL, Martin JC, Sun Y, et al. A myocardial lineage derives from Tbx18 epicardial cells. *Nature*. **2008**;454(7200):104-108. DOI: 10.1038/nature06969
30. Wu SP, Dong XR, Regan JN, et al. Tbx18 regulates development of the epicardium and coronary vessels. *Dev Biol*. **2013**;383(2):307-320. DOI: 10.1016/j.ydbio.2013.08.019
31. Takeichi M, Nimura K, Mori M, et al. The transcription factors Tbx18 and Wt1 control the epicardial epithelial-mesenchymal transition through bi-directional regulation of Slug in murine primary epicardial cells. *PLoS One*. **2013**;8(2):e57829. DOI: 10.1371/journal.pone.0057829
32. Masters M, Riley PR. The epicardium signals the way towards heart regeneration. *Stem Cell Res*. **2014**;13(3 Pt B):683-692. DOI: 10.1016/j.scr.2014.04.007
33. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. **2014**;15(3):178-196. DOI: 10.1038/nrm3758. EDN: SQQMGV
34. von Gise A, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease. *Circ Res*. **2012**;110(12):1628-1645. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259960
35. Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell*. **2016**;166(1):21-45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.06.028. EDN: FZXQVG
36. Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta*. **2008**;1778(3):660-669. DOI: 10.1016/j.bbamem.2007.07.012
37. Wu M, Smith CL, Hall JA, et al. Epicardial spindle orientation controls cell entry into the myocardium. *Dev Cell*. **2010**;19(1):114-125. DOI: 10.1016/j.devcel.2010.06.011
38. Mannherz HG, Hannappel E. The beta-thymosins: intracellular and extracellular activities of a versatile actin binding protein family. *Cell Motil Cytoskeleton*. **2009**;66(10):839-851. DOI: 10.1002/cm.20371
39. Braitsch CM, Combs MD, Quaggin SE, Yutzey KE. Pod1/Tcf21 is regulated by retinoic acid signaling and inhibits differentiation of epicardium-derived cells into smooth muscle in the developing heart. *Dev Biol*. **2012**;368(2):345-357. DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.06.002
40. Acharya A, Baek ST, Huang G, et al. The bHLH transcription factor Tcf21 is required for lineage-specific EMT of cardiac fibroblast progenitors. *Development*. **2012**;139(12):2139-2149. DOI: 10.1242/dev.079970
41. Grieskamp T, Rudat C, Lüdtke TH, et al. Notch signaling regulates smooth muscle differentiation of epicardium-derived cells. *Circ Res*. **2011**;108(7):813-823. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.228809
42. Witty AD, Mihic A, Tam RY, et al. Generation of the epicardial lineage from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*. **2014**;32(10):1026-1035. DOI: 10.1038/nbt.3002

43. Barnes RM, Firulli BA, VanDusen NJ, et al. Hand2 loss-of-function in Hand1-expressing cells reveals distinct roles in epicardial and coronary vessel development. *Circ Res*. **2011**;108(8):940-949. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233171
44. Chen W, Bian W, Zhou Y, Zhang J. Cardiac Fibroblasts and Myocardial Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. **2021**;9:599928. DOI: 10.3389/fbioe.2021.599928. EDN: QJSEWR
45. Red-Horse K, Ueno H, Weissman IL, Krasnow MA. Coronary arteries form by developmental reprogramming of venous cells. *Nature*. **2010**;464(7288):549-553. DOI: 10.1038/nature08873
46. Wu B, Zhang Z, Lui W, et al. Endocardial cells form the coronary arteries by angiogenesis through myocardial-endocardial VEGF signaling. *Cell*. **2012**;151(5):1083-1096. DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.023
47. Cano E, Carmona R, Ruiz-Villalba A, et al. Extracardiac septum transversum/proepicardial endothelial cells pattern embryonic coronary arterio-venous connections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2016**;113(3):656-661. DOI: 10.1073/pnas.1509834113
48. van Wijk B, Gunst QD, Moorman AF, van den Hoff MJ. Cardiac regeneration from activated epicardium. *PLoS One*. **2012**;7(9):e44692. DOI: 10.1371/journal.pone.0044692
49. Zhou B, Honor LB, He H, et al. Adult mouse epicardium modulates myocardial injury by secreting paracrine factors. *J Clin Invest*. **2011**;121(5):1894-1904. DOI: 10.1172/JCI45529
50. Smits AM, Riley PR. Epicardium-Derived Heart Repair. *J Dev Biol*. **2014**;2(2):84-100. DOI: 10.3390/jdb2020084
51. Cao J, Poss KD. The epicardium as a hub for heart regeneration. *Nat Rev Cardiol*. **2018**;15(10):631-647. DOI: 10.1038/s41569-018-0046-4. EDN: SGIFLB
52. Moerkamp AT, Lodder K, van Herwaarden T, et al. Human fetal and adult epicardial-derived cells: a novel model to study their activation. *Stem Cell Res Ther*. **2016**;7(1):174. DOI: 10.1186/s13287-016-0434-9. EDN: IHPBEI
53. Lam NT, Sadek HA. Neonatal Heart Regeneration: Comprehensive Literature Review. *Circulation*. **2018**;138(4):412-423. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033648
54. Cai W, Tan J, Yan J, et al. Limited Regeneration Potential with Minimal Epicardial Progenitor Conversions in the Neonatal Mouse Heart after Injury. *Cell Rep*. **2019**;28(1):190-201.e3. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.06.003
55. Limana F, Bertolami C, Mangoni A, et al. Myocardial infarction induces embryonic reprogramming of epicardial c-kit(+) cells: role of the pericardial fluid. *J Mol Cell Cardiol*. **2010**;48(4):609-618. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.11.008
56. Huang GN, Thatcher JE, McAnally J, et al. C/EBP transcription factors mediate epicardial activation during heart development and injury. *Science*. **2012**;338(6114):1599-1603. DOI: 10.1126/science.1229765
57. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science*. **2011**;331(6020):1078-1080. DOI: 10.1126/science.1200708
58. Foglio E, Puddighinu G, Fasanaro P, et al. Exosomal clusterin, identified in the pericardial fluid, improves myocardial performance following MI through epicardial activation, enhanced arteriogenesis and reduced apoptosis. *Int J Cardiol*. **2015**;197:333-347. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.008
59. Puente BN, Kimura W, Muralidhar SA, et al. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. *Cell*. **2014**;157(3):565-579. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.032. EDN: SSHOOX
60. Kimura W, Xiao F, Canseco DC, et al. Hypoxia fate mapping identifies cycling cardiomyocytes in the adult heart. *Nature*. **2015**;523(7559):226-230. DOI: 10.1038/nature14582
61. Kanisicak O, Khalil H, Ivey MJ, et al. Genetic lineage tracing defines myofibroblast origin and function in the injured heart. *Nat Commun*. **2016**;7:12260. DOI: 10.1038/ncomms12260
62. Suffee N, Moore-Morris T, Jagla B, et al. Reactivation of the Epicardium at the Origin of Myocardial Fibro-Fatty Infiltration During the Atrial Cardiomyopathy. *Circ Res*. **2020**;126(10):1330-1342. DOI: 10.1161/

CIRCRESAHA.119.316251. EDN: SHBWXN
63. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res*. **2016**;365(3):563-581. DOI: 10.1007/s00441-016-2431-9. EDN: GRFDCO
64. Zhou B, Ma Q, Rajagopal S, et al. Epicardial progenitors contribute to the cardiomyocyte lineage in the developing heart. *Nature*. **2008**;454(7200):109-113. DOI: 10.1038/nature07060
65. Volz KS, Jacobs AH, Chen HI, et al. Pericytes are progenitors for coronary artery smooth muscle. *Elife*. **2015**;4:e10036. DOI: 10.7554/eLife.10036
66. Yamaguchi Y, Cavallero S, Patterson M, et al. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: a novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPARγ activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2015**;112(7):2070-2075. DOI: 10.1073/pnas.1417232112
67. Sereti KI, Nguyen NB, Kamran P, et al. Analysis of cardiomyocyte clonal expansion during mouse heart development and injury. *Nat Commun*. **2018**;9(1):754. DOI: 10.1038/s41467-018-02891-z. EDN: DZBNHJ
68. Farbehi N, Patrick R, Dorison A, et al. Single-cell expression profiling reveals dynamic flux of cardiac stromal, vascular and immune cells in health and injury. *Elife*. **2019**;8:e43882. DOI: 10.7554/eLife.43882
69. Чумасов ЕИ, Петрова ЕС, Коржевский ДЭ. Изучение строения развивающегося эпикарда и особенностей васкуляризации в сердце новорождённых крыс. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. **2017**;2(34):12-18. [Chumasov EI, Petrova ES, Korzhevsky DE. Study of the structure of developing epicardium and vaskularization in the heart of newborn rats. *Current issues of veterinary biology*. **2017**;2(34):12-18. (in Russ)]. DOI: 10.1016/j.redox.2017.01.007. EDN: YQPEHN
70. He L, Huang X, Kanisicak O, et al. Preexisting endothelial cells mediate cardiac neovascularization after injury. *J Clin Invest*. **2017**;127(8):2968-2981. DOI: 10.1172/JCI93868
71. Lepilina A, Coon AN, Kikuchi K, et al. A dynamic epicardial injury response supports progenitor cell activity during zebrafish heart regeneration. *Cell*. **2006**;127(3):607-619. DOI: 10.1016/j.cell.2006.08.052. EDN: MGBHCL
72. Christoffels VM, Grieskamp T, Norden J, Mommersteeg MT, Rudat C, Kispert A. Tbx18 and the fate of epicardial progenitors. *Nature*. **2009**;458(7240):E8-E10. DOI: 10.1038/nature07916
73. Hesse J, Leberling S, Boden E, et al. CD73-derived adenosine and tenascin-C control cytokine production by epicardium-derived cells formed after myocardial infarction. *FASEB J*. **2017**;31(7):3040-3053. DOI: 10.1096/fj.201601307R
74. Ramjee V, Li D, Manderfield LJ, et al. Epicardial YAP/TAZ orchestrate an immunosuppressive response following myocardial infarction. *J Clin Invest*. **2017**;127(3):899-911. DOI: 10.1172/JCI88759
75. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol*. **2014**;11(5):255-265. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28
76. Guadix JA, Orlova VV, Giacomelli E, et al. Human Pluripotent Stem Cell Differentiation into Functional Epicardial Progenitor Cells. *Stem Cell Reports*. **2017**;9(6):1754-1764. DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.10.023
77. Winter EM, Grauss RW, Hogers B, et al. Preservation of left ventricular function and attenuation of remodeling after transplantation of human epicardium-derived cells into the infarcted mouse heart. *Circulation*. **2007**;116(8):917-927. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668178
78. Winter EM, van Oorschot AA, Hogers B, et al. A new direction for cardiac regeneration therapy: application of synergistically acting epicardium-derived cells and cardiomyocyte progenitor cells. *Circ Heart Fail*. **2009**;2(6):643-653. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.843722
79. Boopathy AV, Martinez MD, Smith AW, et al. Intramyocardial Delivery of Notch Ligand-Containing Hydrogels Improves Cardiac Function and Angiogenesis Following Infarction. *Tissue Eng Part A*. **2015**;21(17-18):2315-2322. DOI: 10.1089/ten.TEA.2014.0622
80. Bao W, Ballard VL, Needle S, et al. Cardioprotection by systemic dosing of thymosin beta four following ischemic myocardial injury. *Front Pharmacol*. **2013**;4:149. DOI: 10.3389/fphar.2013.00149

81. Peng H, Xu J, Yang XP, et al. Thymosin-β4 prevents cardiac rupture and improves cardiac function in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2014**;307(5):H741-H751. DOI: 10.1152/ajpheart.00129.2014. EDN: UUVARB
82. Chiu LL, Reis LA, Radisic M. Controlled delivery of thymosin β4 for tissue engineering and cardiac regenerative medicine. *Ann N Y Acad Sci*. **2012**;1269:16-25. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06718.x
83. Chen S, Shimoda M, Chen J, Grayburn PA. Stimulation of adult resident cardiac progenitor cells by durable myocardial expression of thymosin beta 4 with ultrasound-targeted microbubble delivery. *Gene Ther*. **2013**;20(2):225-233. DOI: 10.1038/gt.2012.89
84. Дергилев КВ, Василец ЮД, Цоколаева ЗИ, и др. Перспективы клеточной терапии инфаркта миокарда и сердечной недостаточности на основе клеток кардиосфер. *Терапевтический архив*. **2020**;92(4):111-120. [Dergilev KV, Vasilets YD, Tsokolaeva ZI, et al. Perspectives of cell therapy for myocardial infarction and heart failure based on cardiosphere cells. *Therapeutic Archive*. **2020**;92(4):111-120. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000634. EDN: BCFIOG
85. Zhao J, Cao H, Tian L, et al. Efficient Differentiation of TBX18+/WT1+ Epicardial-Like Cells from Human Pluripotent Stem Cells Using Small Molecular Compounds. *Stem Cells Dev*. **2017**;26(7):528-540. DOI: 10.1089/scd.2016.0208
86. Sasaki T, Hwang H, Nguyen C, et al. The small molecule Wnt signaling modulator ICG-001 improves contractile function in chronically infarcted rat myocardium. *PLoS One*. **2013**;8(9):e75010. DOI: 10.1371/journal.pone.0075010
87. Bao X, Lian X, Hacker TA, et al. Long-term self-renewing human epicardial cells generated from pluripotent stem cells under defined xeno-free conditions. *Nat Biomed Eng*. **2016**;1:0003. DOI: 10.1038/s41551-016-0003
88. Тимофеев ЕВ, Булавко ЯЭ. Стимуляция эпикарда в качестве источника репарации миокарда: от эксперимента к клинической практике. *Педиатр*. **2024**;15(5):71-80. [Timofeev EV, Bulavko YaE. Stimulation of the epicardium as a source of myocardial repair: from experiment to clinical practice. *Pediatrician (SPb)*. **2024**;15(5):71-80. (in Russ.)].

АВТОРЫ | AUTHORS

✉ *Тимофеев Евгений Владимирович,* доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0001-9607-4028; email: darrieux@mail.ru.

Булавко Яна Эдуардовна, Университет Западного Онтарио; ORCID: 0000-0003-0879-846X.

✉ *Eugene V. Timofeev,* Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0001-9607-4028; email: darrieux@mail.ru.

Yana E. Bulavko, University of Western Ontario; ORCID: 0000-0003-0879-846X.

Поступила в редакцию: | Received: 18.11.2024
Поступила после доработки: | Revised: 17.12.2024
Принята: | Accepted: 25.12.2024