

© CC BY Коллектив авторов, 2024
УДК 612.171.7-08 :576.32.36 :019.941
<https://doi.org/10.24884/0042-4625-2024-183-3-74-81>

ПОТЕНЦИАЛ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ УНИВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

А. В. Нохрин^{1*}, А. В. Амосова¹, И. А. Черепяхина¹, Г. Б. Белостоцкая²,
Е. С. Кулемин¹, Д. О. Иванов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 29.12.2024 г.; принята к печати 26.06.2024 г.

Единственный желудочек сердца – группа врожденных пороков, которая и на сегодняшний день остается наиболее тяжелой для хирургического лечения и для дальнейшего ведения пациента. Выживаемость пациентов с данным пороком остается относительно невысокой несмотря на проведение ряда этапных оперативных вмешательств. Большой процент смертности наблюдается в межэтапный период ввиду развития сердечной недостаточности, лечение которой является актуальной проблемой, так как стандартная терапия не оправдывает ожидания. В данной статье выполнен обзор мировой литературы о применении инновационного метода коррекции сердечной недостаточности – клеточной терапии. Также рассмотрены основные виды стволовых клеток, источники их получения, механизм действия и методы доставки к миокарду.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, единственный желудочек сердца, клеточная терапия, стволовые клетки, процедура Норвуда, операция Фонтана

Для цитирования: Нохрин А. В., Амосова А. В., Черепяхина И. А., Белостоцкая Г. Б., Кулемин Е. С., Иванов Д. О. Потенциал клеточной терапии в лечении унивентрикулярных пороков сердца. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2024;183(3):74–81. DOI: 10.24884/0042-4625-2024-183-3-74-81.

* **Автор для связи:** Нохрин Андрей Валерьевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nokhrin.andrei@yandex.ru.

THE POTENTIAL OF CELL THERAPY IN THE TREATMENT OF UNIVENTRICULAR HEART DEFECTS

Andrei V. Nokhrin^{1*}, Anastasiia V. Amosova¹, Irina A. Cherepakhina¹,
Galina B. Belostotskaya², Evgenii S. Kulemin¹, Dmitrii O. Ivanov¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
² I. M Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Received 29.12.2024; accepted 26.06.2024

The single ventricle is a group of congenital heart defects, which even today remains the most difficult for surgical treatment and further patient care. The survival rate of patients with this defect remains relatively low despite a number of staged surgical interventions. A large percentage of mortality is observed in the interstage period due to the development of heart failure, the treatment of which is an urgent problem because standard therapy does not meet expectations. This article reviews the world literature on the application of an innovative method of heart failure correction – stem cell therapy. The main types of stem cells, their sources, mechanism of action, methods of their delivery to myocardium are also considered.

Keywords: congenital heart disease, single ventricle, stem cells therapy, stem cells, Norwood procedure, Fontan operation

For citation: Nokhrin A. V., Amosova A. V., Cherepakhina I. A., Belostotskaya G. B., Kulemin E. S., Ivanov D. O. The potential of cell therapy in the treatment of univentricular heart defects. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2024;183(3):74–81. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2024-183-3-74-81.

* **Corresponding author:** Andrei V. Nokhrin, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nokhrin.andrei@yandex.ru.

Введение. Врожденные пороки сердца остаются одними из наиболее часто встречаемых пороков развития у новорожденных [1]. Наиболее тяжелыми с точки зрения хирургического лечения и ухода являются пациенты с функционально единственным желудочком, частным случаем которого является синдром гипоплазии левых отделов сердца [2]. На протяжении длительного времени данный порок был неизменно фатальным до введения сложного хирургического лечения, состоящего из нескольких поэтапных процедур, охватывающих первые годы жизни ребенка. Хотя результаты хирургического лечения значительно улучшились, сердечная недостаточность, развивающаяся ввиду послеоперационных гемодинамических особенностей одножелудочкового сердца, и ряд сопутствующих заболеваний, требующих трансплантации, остаются постоянными клиническими проблемами для этих пациентов. Выполнение пересадки сердца каждому нуждающемуся ребенку невозможно ввиду сложностей, одна из которых возникает при подборе донора. В настоящий момент большое внимание как наиболее перспективному методу, позволяющему продлить жизнь пациенту в межэтапный период хирургической коррекции, отводится применению клеточной терапии. Данный метод направлен на повышение работы желудочка и проходит клиническую оценку как новое вмешательство для снижения заболеваемости, связанной с паллиативным хирургическим вмешательством [3].

История вопроса. Исследования в области регенеративной медицины с использованием кардиомиоцитов проводятся на протяжении многих лет. Несмотря на то, что это направление находится у истоков своего развития, поскольку клиническое внедрение регенеративных методов лечения заболеваний сердца в постоянную клиническую практику еще не произошло, важные уроки о молекулярных механизмах регенерации сердца были извлечены [4, 5].

Важным историческим аспектом, положившим начало применению регенеративной терапии патологии сердечно-сосудистой системы, является введение самого термина «стволовая клетка», первое упоминание о котором принадлежит великому немецкому естествоиспытателю и философу Эрнсту Геккелю. В 1877 г. Э. Геккель пришел к мысли о том, что оплодотворенная яйцеклетка – тоже стволовая, так как является началом клеток предшественниц, а в 1908 г. исследования в области гематологии привели к открытию русским ученым А. А. Максимовым унитарной теории кроветворения. Это событие стало началом исследований стволовых клеток, которые продолжают десятилетиями [6].

Позднее, в 1960-х гг., биофизик Э. А. Маккалох и клеточный биолог Д. Э. Тилл стали первыми, кто применил методики количественного клонального изучения стволовых клеток. Молекулярный биолог Лу Симинович участвовал в интерпретации результатов исследований и пришел к выводу, что клетки могут функционально самообновляться, создавая колонии [7].

В 1958 г. Жорж Мате на основании существующих на тот момент времени данных о стволовых клетках пришел к мысли о применении неродственной аллогенной трансплантации клеток, и в 1993 г. была продемонстрирована значительная долгосрочная выживаемость трансплантатов кардиомиоцитов в сердцах взрослых мышей [8]. В 1998 г. были культивированы клетки эндотелия на синтетических биоразлагаемых трубчатых каркасах, которые смогли успешно имплантировать, а затем и применить тканеинженерные сосудистые трансплантаты, полученные из аутологичных клеток костного мозга, для коррекции врожденного порока сердца [9, 10].

В 2007 г. Д. М. Эванс и Мэтью Кауфман получили Нобелевскую премию за разработку методики культивирования эмбриональных стволовых клеток мыши *in vitro*. В том

же году Д. А. Томсон впервые смог из соматических клеток человека получить эмбриональные стволовые клетки [11].

Дональд Орлик в 2001 г. предпринял попытку восстановления ишемизированного миокарда у трансгенных мышей путем введения в сердечную мышцу клеток костного мозга. Через 9 дней у 92 % особей наблюдалась новообразованная ткань, состоящая из гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток, миоцитов и сосудистых структур, уже способная заменить в среднем больше половины пораженного миокарда [12].

Дж. Воллерт усовершенствовал описанную ранее модель исследования, сравнив результаты лечения пациентов, у которых была применена клеточная терапия, с контрольной группой, в которой пациенты получали только медикаментозную терапию. В 2006 г. были получены данные, свидетельствующие о более быстром увеличении фракции выброса левого желудочка при введении клеток костного мозга [13].

Актуальность. Чуть более 40 лет назад новорожденные с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и другими гемодинамически значимыми формами функционально единственного желудочка были обречены по ряду причин: отсутствие заблаговременной диагностики, тактики лечения, методов адекватного восстановления системы кровообращения [14, 15]. Однако в настоящее время пациентам, рожденным с этим пороком сердца, выполняют ряд оперативных гемодинамических коррекций, при которых целью оперативного лечения является создать кровообращение, характерное для унивентрикулярных пороков [16].

Подход к пациентам с синдромом гипоплазии левых отделов сердца заключается в выполнении нескольких этапных операций. Наиболее распространенным хирургическим вмешательством первого этапа является процедура Норвуда, цель которой – обеспечение сбалансированного системного и легочного кровотока, а также устранение любого ограничения возврата по легочным венам. Вторым этапом гемодинамической коррекции является выполнение двунаправленного кавопульмонального соединения с целью уменьшения объемной нагрузки на единственный желудочек путем направления системного венозного возврата из верхней части тела непосредственно в легкие [17, 18]. Третьим заключительным этапом гемодинамической коррекции выполняется операция Фонтена. Процедура завершает отделение легочного кровообращения от системного и основывается на пассивном возврате крови из системного сосудистого русла непосредственно в легочное русло. Целью полного кавопульмонального соединения является достижение нормального насыщения кислородом [19].

Несмотря на применяемый способ помощи пациентам с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, смертность в межэтапный период у данной группы пациентов является достаточно высокой [20, 21], а среднесрочная и долгосрочная выживаемость остается низкой: 6-летняя выживаемость без трансплантации составляет 61–63 % [22]. По мнению некоторых авторов, у пациентов со сниженной функцией правого желудочка риск летального исхода увеличивается в 4 раза между этапами [23].

В результате хирургических коррекций в сердечно-сосудистой системе происходит ряд изменений, которые в долгосрочной перспективе могут привести к нежелательным последствиям, что связано с концептуальными анатомическим отличием левого и правого желудочков. После выполнения первого этапа хирургической коррекции порока правый желудочек становится системным, нагрузка, оказываемая на единственный желудочек, возрастает в несколько раз. Однако ввиду морфофункциональных особенностей правый желудочек (ПЖ) не способен выполнять функции полноценно [24]. Толщина миокарда правого желудочка меньше, притом на основе анализа экспрессии

генов, сравнивающего два желудочка, было показано, что ПЖ обладает меньшей способностью адаптироваться к гемодинамической нагрузке, чем ЛЖ [25, 26]. Экспрессия генов, связанных с адренергической сигнализацией, G-белками и цитоскелетными и сократительными компонентами, была ниже, тогда как неадаптивные гены, такие как факторы роста фибробластов, каспазы и убиквитин, были выше в ПЖ по сравнению с ЛЖ. Кроме того, хотя ПЖ способен надлежащим образом функционировать при широком разнообразии условий преднагрузки, он плохо адаптируется к изменениям постнагрузки [25, 27]. ПЖ также отличается от ЛЖ своим метаболическим ответом на нагрузку давлением и обладает пониженной способностью модифицировать окисление субстрата для поддержания энергетического баланса в ответ на изменения рабочей нагрузки [21]. Вышеперечисленные различия ПЖ, в сравнении с левым, могут частично объяснить различную молекулярную и гистологическую реакцию правого желудочка при воздействии перегрузки давлением и объемом [28].

Также одной из причин развития сердечной недостаточности у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца является недостаточная перфузия миокарда. Возникает несоответствие между коронарным кровотоком и потребностями сердечной мышцы, так как типичная коронарная анатомия при функционально единственном желудочке недостаточна для обеспечения гипертрофированного ПЖ с течением времени. Высокое напряжение стенки как из-за повышенной постнагрузки, так и из-за снижения резерва коронарного кровотока в физиологии единственного желудочка, может быть связано с гипоперфузией миокарда [29].

Кроме того, миокард пациентов с единственным желудочком потенциально подвержен приобретенному повреждению в силу необходимости многократного искусственного кровообращения как части поэтапного пути паллиативной терапии [30, 31].

Наибольший вклад в развитие сердечной недостаточности в межэтапный период (после процедуры Норвуда) у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца вносит увеличенная объемная нагрузка. От рождения до операции Фонтена объемная нагрузка на единственный желудочек в 3 раза превышает нормальный сердечный выброс [21].

Дополнительным источником объемной нагрузки на желудочек является формирование аортопульмональных коллатералей, которые часто наблюдаются у пациентов с единственным желудочком после выполнения второй и третьей стадий гемодинамической коррекции. Наконец, введение фенестрации Фонтена способствовало улучшению результатов послеоперационного периода во время проведения заключительной процедуры [32]. Тем не менее, эта связь между общей венозной системой и правым предсердием может привести к дополнительной объемной нагрузке в виде шунтирования справа налево [26].

Не менее важным фактором, который может привести к развитию сердечной недостаточности у данной группы пациентов, является системная обструкция оттока. Остаточное или рецидивирующее сужение дуги аорты, вероятно, создает повышенную нагрузку на единственный правый желудочек [33, 34]. Недавнее исследование продемонстрировало, что после паллиативной терапии первой стадии состояние высокого системного сосудистого сопротивления было нестабильным, и у этих пациентов был риск развития синдрома малого сердечного выброса [35].

В той или иной степени вышеперечисленные причины приводят к развитию сердечной недостаточности. К сожалению, стандартная терапия, применяемая для пациентов с

двухжелудочковой гемодинамикой, оказывается недостаточно эффективной для лечения пациентов с функционально единственным желудочком [36].

В связи с этим даже после успешного этапного лечения единственным радикальным методом лечения данной группы пациентов является трансплантация сердца. Однако, ввиду ряда сложностей, связанных с подбором донора, не удается вовремя пересадить сердца всем пациентам, которые в этом нуждаются. В связи с этим требуется разработка методов, позволяющих обеспечить сохранение функции единственного желудочка. На данный момент перспективным методом, дающим возможность компенсировать сердечную недостаточность, является применение стволовых клеток (СК) [3].

Механизмы действия стволовых клеток. Многочисленные лабораторные и единичные клинические исследования показали, что после применения клеточной терапии для лечения сердечной недостаточности наблюдается улучшение функции левого желудочка. Особую роль уделяют паракринным механизмам воздействия секрета, выделяемого СК. Способы, которыми может происходить выделение отдельных белков-компонентов секрета на молекулярном уровне, разнообразны: это может быть секреция определенного белка по пути, включающему сигнальную последовательность, или процесс экзоцитоза. Имеются убедительные доказательства того, что высвобождение паракринных факторов и межклеточный контакт или слияние клеток противодействуют апоптозу для защиты миокарда и влияют на его ремоделирование [10]. Исследование экзосом, полученных из СК, показало, что они содержат факторы роста, микроРНК и дополнительные цитопротекторные факторы, которые помогают в восстановлении поврежденной ткани [37]. Экзосомы выполняют антиапоптотическую, антифибротическую и проангиогенную функции, а также усиливают дифференцировку сердца, что является ключом к восстановлению поврежденной ткани [38, 39].

Другое представление о влиянии СК на регенерацию миокарда состоит в том, что сами СК способны к формированию кардиомиоцитов [40]. В свою очередь, потенциал кардиальных клеток-предшественников дифференцироваться в кардиобласты с сократительными свойствами, вероятно, выше, чем у клеток, полученных из костного мозга [9, 10].

В исследованиях российских ученых было выявлено три способа кардиомиогенеза с участием кардиальных стволовых клеток (КСК): в составе колоний и в структурах «клетка-внутри-клетки» (СКВК) с капсулой [40] и без капсулы. Авторами показано, что КСК, пролиферирующие в составе колоний или внутри кардиомиоцитов (КМ) разного уровня зрелости, образуют транзиторные клетки (ТК) – предшественники КМ (рисунк). Эти данные, вскрывающие механизмы формирования зрелых КМ из резидентных КСК, должны стать предметом особого внимания у специалистов в плане возможного применения КСК в лечении кардиохирургических пороков.

Особенности и преимущества функционирования стволовых клеток у новорожденных и грудных детей. Применение методов регенеративной медицины имеет большой потенциал в лечении детей с функционально единственным желудочком в связи с особенностями регенерации сердца новорожденных на фоне незрелости их миокарда, высокого содержания КСК в ушках предсердий, а также более высокой регенеративной способности кардиомиоцитов по сравнению с таковой у взрослых при экспериментальном инфаркте миокарда на моделях. У младенцев перегрузка правого желудочка давлением из-за перевязки легочной артерии способна увеличить количество резидентных КСК (c-kit⁺/ триптаза тучных клеток-/CD45⁺) в 3 раза [41, 42].

Прямое сравнение КСК у детей и взрослых показало, что в сердце пациентов с врожденным пороком этих клеток может быть больше [43]. Исследования распространенности и способности к пролиферации различных клеток, подобных стволовым клеткам, полученных из сердечной ткани детей, перенесших операцию на открытом сердце, показали, что экспрессия $c-kit^+$ в правом предсердии в сравнении с желудочком во многом превышала показатели численности клеток второго [44].

Кроме того, подтверждено, что наиболее активная экспрессия $c-kit^+$ наблюдается у новорожденных, с возрастом она снижается. Потенциал пролиферации и дифференцировки КСК также был выше у новорожденных, о чем свидетельствуют более высокие уровни экспрессии $c-kit^+$ и Ki67, а также экспрессии генов *NKX2*, *NOTCH1* и *NUMB*, ответственных за пролиферацию и дифференцировку [2, 3]. Также следует обратить внимание на то, что КСК новорожденных в условиях *in vitro* обладают более высоким уровнем эндотелиальных факторов транскрипции [45]. Все это свидетельствует о важном значении применения данной терапии у детей.

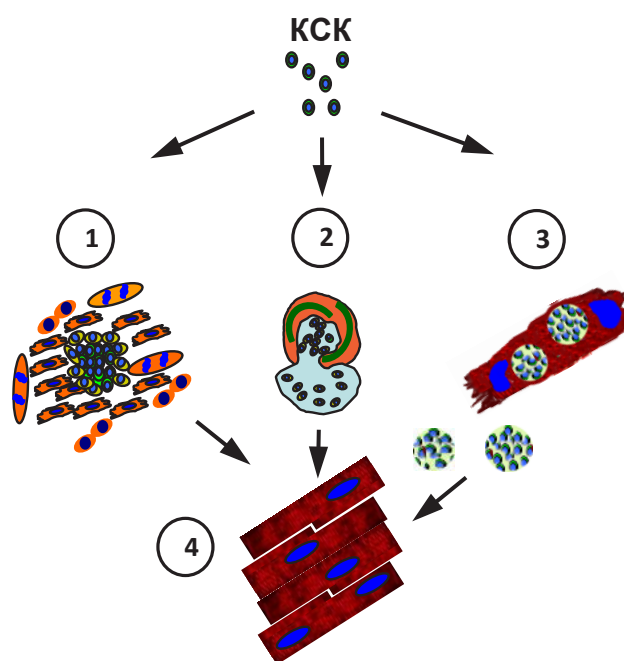
Основные типы клеток, используемые при регенеративной терапии. Мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга (МСК). МСК выделяются из стромальных клеток костного мозга и могут дифференцироваться в кость, хрящ, связку, сухожилие, мышцу и жировую ткань [46]. Данный тип клеток обладает благоприятными характеристиками для аллогенной трансплантации из-за отсутствия МНС II, CD80, BD86 и сниженного уровня МНС I. Было описано, что аллогенная трансплантация мезенхимальных СК через эндокард на модели хронической сердечной недостаточности (ХСН) свиньи уменьшает размер инфаркта и способствует развитию $c-kit^+$ КСК. Безопасность трансплантации МСК была также продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании I фазы при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ). Хочется отметить, что на сегодняшний день не проводилось ни одного исследования с использованием МСК у пациентов с функционально единственным желудочком [47, 48].

Клетки пуповинной крови. Мезенхимальные СК, выделенные из пуповинной крови, могут пролиферировать в костные, хрящевые и жировые клетки, а также гепатоцитоподобные клетки, нейроглиеподобные клетки и эндотелий дыхательных путей и кардиомиоциты [49]. В исследованиях на животных этот тип клеток улучшал функцию миокарда после инфаркта миокарда (ИМ) и в моделях перегрузки давлением. Данный источник является наиболее перспективным в лечении детей с функционально единственным желудочком (ФЕЖ), так как данная патология диагностируется в дородовой период. Это позволяет заблаговременно произвести сбор биологического материала из пуповины и отправить его в банк стволовых клеток.

Клетки, полученные из кардиосфер. Создание кардиосфер возможно, когда образцы биопсии миокарда культивируются *in vitro* на поли-D-лизине. Они являются самособирающимися структурами, строение которых позволяет наиболее выгодно использовать клеточные кластеры СК внутри сфер. Находясь рядом со зрелыми, окружающими их КМ, они способны пролиферировать и дифференцироваться в КМ.

Клетки кардиосферного происхождения (CDCS) реагируют на ишемию, стимулируя регенерацию миокарда и повышая устойчивость тканей к недостаточному кровоснабжению [50].

Клетки-предшественники. Клетки-предшественники кардиомиоцитов (КПК) являются одними из наиболее хорошо описанных в литературе. Они способны дифференцироваться во все 3 типа мезодермальных клеток сердца: сердечные, эндотелиальные и гладкомышечные. Эти клетки повсеместно



Три способа формирования зрелых кардиомиоцитов из КСК:

- 1 – деление КСК и образование ТК в составе колоний;
- 2 – развитие КСК внутри ТК с образованием СКБК с капсулой с последующим выходом незрелых ТК; 3 – проникновение КСК в зрелый КМ с образованием СКБК без капсулы с высвобождением свободных вакуолей с множеством более зрелых ТК; 4 – зрелые кардиомиоциты

Fig. 1. Three ways of formation of mature cardiomyocytes from CSCs: 1 – division of CSCs and formation of TC in colonies; 2 – development of CSCs inside TC with formation of cell-within-cell configuration with capsule followed by release of immature TC; 3 – penetration of CSCs into mature CM with formation of cell-within-cell configuration without capsule with release of free vacuoles with many more mature TC; 4 – mature cardiomyocytes

присутствуют в сердце новорожденного, но почти отсутствуют у взрослого. Поверхностная рецепторная тирозинкиназа высоко экспрессируется на их поверхности ($c-kit^+$) в отличие от CD45, или триптазы, которые в этих клетках отсутствуют. Доклинические модели на животных как при острой, так и при хронической ишемии продемонстрировали эффективность КПК в улучшении дисфункции ЛЖ [51].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) – это соматические клетки человека, например, фибробласты, сконструированные таким образом, чтобы вести себя подобно СК. Этот тип клеток заслуживает особого внимания, поскольку он происходит от хозяина и устраняет некоторые проблемы, связанные с иммунным ответом, как и при использовании клеток других типов. Они также обеспечивают потенциал быстрого доступа к СК, но проблемы безопасности остаются. Несмотря на то, что клетки сердца являются одними из первых функциональных типов клеток, сформированных из плюрипотентных СК человека, сложное взаимодействие между типами клеток сердца и потребность в трехмерном каркасе продолжает ограничивать прогресс в использовании крупномасштабных трансплантатов. Вопросы, касающиеся электромеханической связи, иммунной толерантности и васкуляризации, еще предстоит решить.

Методы доставки стволовых клеток к миокарду. Наименее травматичным и сравнительно легким методом доставки СК в миокард является их внутрикоронарное введение, который позволяет ввести клетки

на дооперационном этапе, а также использовать СК в любой межэтапный период гемодинамической коррекции. Более сложная процедура — это чрескожная интрамиокардиальная доставка СК в межжелудочковую перегородку или стенку правого/левого желудочка [45, 52]. Также в литературе описываются субэпикардиальные многократные инъекции клеток [53]. Количество введенных клеток варьирует в зависимости от методики авторов статей. С точностью описывается лишь процесс интракоронарного введения клеток с 2–3-минутной экспозицией.

Обсуждение. Исследования в области регенеративной медицины с применением СК проводятся более 20 лет. За это время клеточная терапия стала новой терапевтической перспективой, направленной на регенерацию поврежденного миокарда. Несмотря на множество клинических испытаний, проведенных по всему миру, остаются нерешенные вопросы, которые не позволяют использовать данный метод для рутинного применения в клинической практике повсеместно, а именно: отсутствие единой методики культивирования и забора СК, сложность количественного и качественного анализа вводимой культуры клеток, отсутствие единой системы хранения СК, недостаток возможностей для культивирования необходимого количества клеток. В настоящее время существует много разногласий относительно эффективности применения того или иного источника получения культуры для инфузии и методик доставки СК к миокарду [54]. Также немаловажной проблемой остается юридическая сторона вопроса, запрещающая применять материал, полученный путем культивирования клеток *in vitro*.

Мы считаем, что новое направление в лечении пациентов кардиохирургического профиля, а именно применение клеточной терапии, позволит добиться повышения выживаемости среди пациентов.

Новые особенности применения и механизмы влияния СК на педиатрических пациентах, открытие молекулярных механизмов, контролирующих пролиферацию клеток и их дифференцировку при большой нагрузке, может заложить основу для внедрения клеточной терапии при лечении детей с врожденными пороками сердца. Особенно, учитывая, что стандартная медикаментозная терапия сердечной недостаточности, применяемая для лечения взрослых пациентов, не дает ожидаемых результатов у детей с врожденными пороками сердца [21, 55].

Немаловажным преимуществом применения СК у детей с врожденными пороками сердца является то, что заболевание можно диагностировать еще в пренатальный период [56], а значит, есть возможность получить и применить аутологичные СК пуповинной крови. Плюрипотентные СК в настоящее время стали ведущим кандидатом для регенерации сердца, хотя остаются значительные препятствия для безопасного перехода к клинической терапии человека [10].

Выводы. На наш взгляд, в ближайшей перспективе этапное хирургическое лечение, медикаментозная терапия сердечной недостаточности, механические устройства и трансплантация сердца останутся основой кардиотерапии для унивентрикулярных пороков сердца. Однако в конечном итоге клеточная терапия, основанная на данных фундаментальной регенеративной биологии, может предложить более эффективные решения для пациентов с недостаточной функцией сердца.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meller C. H., Grinenco S., Aiello H. et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. Arch Argent Pediatr. 2020. Vol. 118, № 2. P. e149–e161.
2. Bilewska A., Mishra R., Stefanowicz A. et al. Stem cell therapy for single ventricle congenital heart disease – current state and future directions. Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2022. Vol. 18, № 4. P. 319–325.
3. Williams K., Khan A., Lee Y. S., Hare J. M. et al. Cell-based therapy to boost right ventricular function and cardiovascular performance in hypoplastic left heart syndrome: Current approaches and future directions // Semin Perinatol. 2023. Vol. 47, № 3. P. 151725.
4. Garbern J. C., Lee R. T. Heart regeneration: 20 years of progress and renewed optimism. Developmental Cell. 2022. Vol. 57, № 4. P. 424–439.
5. Cho J., Lee H., Rah W. et al. From engineered heart tissue to cardiac organoid. Theranostics. 2022. Vol. 12, № 6. P. 2758–2772.
6. Charitos I. A., Ballini A., Cantore S. et al. Stem Cells: A historical review about biological, religious, and ethical issues. Stem Cells International. 2021. Vol. 2021. P. 9978837.
7. Steensma D. P., Kyle R. A. James till and ernest mcculloch: hematopoietic stem cell discoverers. Mayo Clinic Proceedings. 2021. Vol. 96, № 3. P. 830–831.
8. Brunetti G., Di Benedetto A., Posa F. et al. High expression of TRAIL by osteoblastic differentiated dental pulp stem cells affects myeloma cell viability. Oncol Rep. 2018. Vol. 39, № 4. P. 2031–2039.
9. Qiu C., Ge Z., Cui W. et al. Human amniotic epithelial stem cells: A promising seed cell for clinical applications. International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21, № 20. P. 1–26.
10. Oh M., Lee J., Kim Y. J. et al. Exosomes derived from human induced pluripotent stem cells ameliorate the aging of skin fibroblasts. Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19, № 6. P. 1715.
11. Boccellino M., Di Stasio D., Dipalma G. et al. Steroids and growth factors in oral squamous cell carcinoma: useful source of dental-derived stem cells to develop a steroidogenic model in new clinical strategies // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2019. Vol. 23. P. 8730–8740.
12. Tonkin D., Yee-Goh A., Katare R. Healing the ischaemic heart: a critical review of stem cell therapies. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2023. Vol. 24, № 4. P. 122.
13. Peregud-Pogorzelska M., Przybycień K., Baumert B. et al. The effect of intracoronary infusion of autologous bone marrow-derived lineage-negative stem/progenitor cells on remodeling of post-infarcted heart in patient with acute myocardial infarction. Int J Med Sci. 2020. Vol. 17, № 8. P. 985–994.
14. Rai V., Gladki M., Dudyńska M. et al. Hypoplastic left heart syndrome [HLHS]: treatment options in present era. Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2019. Vol. 35, № 2. P. 196–202.
15. Rychik J., Atz A. M., Celermajer D. S. et al. Evaluation and management of the child and adult with fontan circulation: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019. Vol. 140, № 6. P. E234–E284.
16. Metcalf M. K., Rychik J. Outcomes in Hypoplastic Left Heart Syndrome // Pediatric Clinics of North America. 2020. Vol. 67, № 5. P. 945–962.
17. Roeleveld P. P., Axelrod D. M., Klugman D. et al. Hypoplastic left heart syndrome: From fetus to fontan. Cardiol Young. 2018. Vol. 28, № 11. P. 1275–1288.
18. Ramonfaur D., Zhang X., Garza A. P. et al. Hypoplastic left heart syndrome: a review. Cardiology in Review. 2023. Vol. 31, № 3. P. 149–154.

19. Schranz D., Esmaeili A., Akintuerk H. Hypoplastic left heart: Stage-I will be performed interventionally, soon. *Pediatric Cardiology*. 2021. Vol. 42, № 4. P. 727–735.
20. Das B. B. Current state of pediatric heart failure. *Children*. 2018. Vol. 5, № 7. P. 88.
21. Garcia A. M., Beatty J. T., Nakano S. J. et al. Heart failure in single right ventricle congenital heart disease: physiological and molecular considerations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020. Vol. 318, № 4. P. H947–H965.
22. Danton M. H. D. Right ventricular remodelling in hypoplastic left heart syndrome following Fontan completion. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2022. Vol. 61, № 1. P. 43–44.
23. Carrillo S. A., Texter K. M., Phelps C. et al. Tricuspid Valve and right ventricular function throughout the hybrid palliation strategy for hypoplastic left heart syndrome and variants. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2021. Vol. 12, № 1. P. 9–16.
24. Tretter J. T., Redington A. N. The forgotten ventricle? The left ventricle in right-sided congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018. Vol. 11, № 3. P. e007410.
25. Files M. D., Arya B. Pathophysiology, adaptation, and imaging of the right ventricle in fontan circulation. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2018. Vol. 315, № 6. P. H1779–H1788.
26. Reddy S., Handler S. S., Wu S. et al. Proceedings from the 2019 stanford single ventricle scientific summit: Advancing science for single ventricle patients: From discovery to clinical applications. *J Am Heart Assoc*. 2020. Vol. 9, № 7. P. e015871.
27. Brida M., Diller G. P., Gatzoulis M. A. Systemic Right Ventricle in Adults with Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2018. Vol. 137, № 5. P. 508–518.
28. Kajimoto M., Nuri M., Isern N. G. et al. Metabolic response of the immature right ventricle to acute pressure overloading. *J Am Heart Assoc*. 2018. Vol. 7, № 11. P. e008570.
29. Rako Z. A., Kremer N., Yogeswaran A. et al. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. *ESC Heart Failure*. 2023. Vol. 10, № 2. P. 762–775.
30. Kenny L. A., DeRita F., Nassar M. et al. Transplantation in the single ventricle population. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018. Vol. 7, № 1. P. 152–159.
31. Zwischenberger J. B., Breetz K. A., Ballard-Croft C., Wang D. et al. Failing Fontan cardiovascular support: Review. *Journal of Cardiac Surgery*. 2022. Vol. 37, № 12. P. 5257–5261.
32. Saiki H., Kuwata S., Iwamoto Y. et al. Fenestration in the Fontan circulation as a strategy for chronic cardioprotection. *Heart*. 2019. Vol. 105, № 16. P. 1266–1272.
33. Schäfer M., Younoszai A., Truong U. et al. Influence of aortic stiffness on ventricular function in patients with Fontan circulation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019. Vol. 157, № 2. P. 699–707.
34. Devlin P. J., McCrindle B. W., Kirklin J. K. et al. Intervention for arch obstruction after the Norwood procedure: Prevalence, associated factors, and practice variability. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019. Vol. 157, № 2. P. 684–695.e8.
35. Hoffman G. M., Scott J. P., Ghanayem N. S. et al. Identification of Time-Dependent Risks of Hemodynamic States After Stage 1 Norwood Palliation. *Annals of Thoracic Surgery*. 2020. Vol. 109, № 1. P. 155–162.
36. Garcia A. M., Beatty J. T., Nakano S. J. Heart failure in single right ventricle congenital heart disease: Physiological and molecular considerations. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2020. Vol. 318, № 4. P. H947–H965.
37. Schütte J. P., Manke M. C., Hemmen K. et al. Platelet-derived MicroRNAs regulate cardiac remodeling after myocardial ischemia. *Circ Res*. 2023. Vol. 132, № 7. P. e96–e113.
38. Belostotskaya G., Hendrikx M., Galagudza M. et al. How to stimulate myocardial regeneration in adult mammalian heart: existing views and new approaches. *BioMed Research International*. 2020. Vol. 2020. P. 7874109.
39. Karpov A. A., Puzanov M. V., Ivkin D. Y. et al. Non-inferiority of microencapsulated mesenchymal stem cells to free cells in cardiac repair after myocardial infarction: A rationale for using paracrine factor(s) instead of cells. *Int J Exp Pathol*. 2019. Vol. 100, № 2. P. 102–113.
40. Belostotskaya G.B., Nerubatskaya I. V., Galagudza M.M. Two mechanisms of cardiac stem cell-mediated cardiomyogenesis in the adult mammalian heart include formation of colonies and cell-in-cell structures. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, № 75. P. 34159–34175.
41. Hyun I., Munsie M., Pera M. F. et al. Toward Guidelines for Research on Human Embryo Models Formed from Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2020. Vol. 14, № 2. P. 169–174.
42. Liu G., David B. T., Trawczynski M. et al. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020. Vol. 16, № 1. P. 3–32.
43. Sano S., Sano T., Ishigami S., Ito T. Cardiac stem cell therapy: Does a newborn infant's heart have infinite potential for stem cell therapy? // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022. Vol. 163, № 1. P. 242–247.
44. Amdani S., Marino B. S., Rossano J. et al. Burden of pediatric heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2022. Vol. 79, № 19. P. 1917–1928.
45. Burkhart H. M., Qureshi M. Y., Rossano J. W. et al. Autologous stem cell therapy for hypoplastic left heart syndrome: Safety and feasibility of intraoperative intramyocardial injections. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019. Vol. 158, № 6. P. 1614–1623.
46. Зиновьев Е. В., Юдин В. Е., Асадулаев М. С. и др. Опыт применения стволовых клеток при лечении ожогов кожи. *Педиатр*. 2018. Т. 9, № 4. С. 12–27.
47. Bui T. V. A., Hwang J. W., Lee J. H. et al. Challenges and limitations of strategies to promote therapeutic potential of human mesenchymal stem cells for cell-based cardiac repair. *Korean Circulation Journal*. 2021. Vol. 51, № 2. P. 97–113.
48. Pittenger M. F., Discher D. E., Péault B. M. et al. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *Regenerative Medicine*. 2019. Vol. 4, № 1. P. 22.
49. Zhu X., Tang B., Sun Z. Umbilical cord blood transplantation: Still growing and improving. *Stem Cells Translational Medicine*. 2021. Vol. 10, № S2. P. S62–S74.
50. Nana-Leventaki E., Nana M., Poulitanis N. et al. Cardiosphere-derived cells attenuate inflammation, preserve systolic function, and prevent adverse remodeling in rat hearts with experimental autoimmune myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019. Vol. 24, № 1. P. 70–77.
51. Camprostrini G., Windt L. M., van Meer B. J. et al. Cardiac tissues from stem cells: new routes to maturation and cardiac regeneration. *Circ Res*. Lippincott Williams and Wilkins, 2021. Vol. 128, № 6. P. 775–801.
52. Kaushal S., Hare J. M., Hoffman J. R. et al. Intramyocardial cell-based therapy with Lomcel-B during bidirectional cavopulmonary anastomosis for hypoplastic left heart syndrome: The ELPIs phase I trial. *European Heart Journal Open*. 2023. Vol. 3, № 2. P. oead002.
53. Mastrangelo F., Scacco S., Ballini A. et al. A pilot study of human mesenchymal stem cells from visceral and sub-cutaneous fat tissue and their differentiation to osteogenic phenotype. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019. Vol. 23, № 7. P. 2924–2934.
54. Corno A. F., Findley T. O., Salazar J. D. Narrative review of single ventricle: where are we after 40 years? *Translational Pediatrics*. 2023. Vol. 12, № 2. P. 221–244.
55. Wallace E., Howard L., Liu M. et al. Long QT syndrome: genetics and future perspective. *Pediatric Cardiology*. 2019. Vol. 40, № 7. P. 1419–1430.
56. Freud L. R., Seed M. Prenatal diagnosis and management of single-ventricle heart disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2022. Vol. 38, № 7. P. 897–908.

REFERENCES

1. Meller C. H., Grinenco S., Aiello H. et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(2):e149–e161.
2. Bilewska A., Mishra R., Stefanowicz A. et al. Stem cell therapy for single ventricle congenital heart disease – current state and future directions. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2022;18(4):319–325.
3. Williams K., Khan A., Lee Y. S., Hare J. M. et al. Cell-based therapy to boost right ventricular function and cardiovascular performance in hypoplastic left heart syndrome: Current approaches and future directions. *Semin Perinatol*. 2023;47(3):151725.
4. Garbern J. C., Lee R. T. Heart regeneration: 20 years of progress and renewed optimism. *Developmental Cell*. 2022;57(4):424–439.
5. Cho J., Lee H., Rah W. et al. From engineered heart tissue to cardiac organoid. *Theranostics*. 2022;12(6):2758–2772.
6. Charitos I. A., Ballini A., Cantore S. et al. Stem cells: a historical review about biological, religious, and ethical issues. *Stem Cells International*. 2021;2021):9978837.

7. Steensma D. P., Kyle R. A. James till and ernest mcculloch: hematopoietic stem cell discoverers. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(3):830–831.
8. Brunetti G., Di Benedetto A., Posa F. et al. High expression of TRAIL by osteoblastic differentiated dental pulp stem cells affects myeloma cell viability. *Oncol Rep*. 2018;39(4):2031–2039.
9. Qiu C., Ge Z., Cui W. et al. Human amniotic epithelial stem cells: A promising seed cell for clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):1–26.
10. Oh M., Lee J., Kim Y. J. et al. Exosomes derived from human induced pluripotent stem cells ameliorate the aging of skin fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1715.
11. Boccellino M., Di Stasio D., Dipalma G. et al. Steroids and growth factors in oral squamous cell carcinoma: useful source of dental-derived stem cells to develop a steroidogenic model in new clinical strategies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23:8730–8740.
12. Tonkin D., Yee-Goh A., Katara R. Healing the ischaemic heart: a critical review of stem cell therapies. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2023;24(4):122.
13. Peregud-Pogorzelska M., Przybyciel K., Baumert B. et al. The effect of intracoronary infusion of autologous bone marrow-derived lineage-negative stem/progenitor cells on remodeling of post-infarcted heart in patient with acute myocardial infarction. *Int J Med Sci*. 2020;17(8):985–994.
14. Rai V., Gladki M., Dudyńska M. et al. Hypoplastic left heart syndrome [HLHS]: treatment options in present era. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;35(2):196–202.
15. Rychik J., Atz A. M., Celermajer D. S. et al. Evaluation and management of the child and adult with fontan circulation: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(6):E234–E284.
16. Metcalf M. K., Rychik J. Outcomes in Hypoplastic Left Heart Syndrome // *Pediatric Clinics of North America*. 2020;67(5):945–962.
17. Roeleveld P. P., Axelrod D. M., Klugman D. et al. Hypoplastic left heart syndrome: From fetus to fontan. *Cardiol Young*. 2018;28(11):1275–1288.
18. Ramonfaur D., Zhang X., Garza A. P. et al. Hypoplastic left heart syndrome: a review. *Cardiology in Review*. 2023;31(3):149–154.
19. Schranz D., Esmaeili A., Akintuerk H. Hypoplastic left heart: Stage-I will be performed interventionaly, soon. *Pediatric Cardiology*. 2021;42(4):727–735.
20. Das B. B. Current state of pediatric heart failure. *Children*. 2018;5(7):88.
21. Garcia A. M., Beatty J. T., Nakano S. J. et al. Heart failure in single right ventricle congenital heart disease: physiological and molecular considerations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(4):H947–H965.
22. Danton M. H. D. Right ventricular remodelling in hypoplastic left heart syndrome following Fontan completion. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2022;61(1):43–44.
23. Carrillo S. A., Texer K. M., Phelps C. et al. Tricuspid Valve and right ventricular function throughout the hybrid palliation strategy for hypoplastic left heart syndrome and variants. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2021;12(1):9–16.
24. Tretter J. T., Redington A. N. The forgotten ventricle? The left ventricle in right-sided congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(3):e007410.
25. Files M. D., Arya B. Pathophysiology, adaptation, and imaging of the right ventricle in fontan circulation. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2018;315(6):H1779–H1788.
26. Reddy S., Handler S. S., Wu S. et al. Proceedings from the 2019 stanford single ventricle scientific summit: Advancing science for single ventricle patients: From discovery to clinical applications. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e015871.
27. Brida M., Diller G. P., Gatzoulis M. A. Systemic Right Ventricle in Adults with Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2018;137(5):508–518.
28. Kajimoto M., Nuri M., Isern N. G. et al. Metabolic response of the immature right ventricle to acute pressure overloading. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11):e008570.
29. Rako Z. A., Kremer N., Yogeswaran A. et al. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. *ESC Heart Failure*. 2023;10(2):762–775.
30. Kenny L. A., DeRita F., Nassar M. et al. Transplantation in the single ventricle population. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(1):152–159.
31. Zwischenberger J. B., Breetz K. A., Ballard-Croft C., Wang D. et al. Failing Fontan cardiovascular support: Review. *Journal of Cardiac Surgery*. 2022;37(12):5257–5261.
32. Saiki H., Kuwata S., Iwamoto Y. et al. Fenestration in the Fontan circulation as a strategy for chronic cardioprotection. *Heart*. 2019;105(16):1266–1272.
33. Schäfer M., Younoszai A., Truong U. et al. Influence of aortic stiffness on ventricular function in patients with Fontan circulation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;157(2):699–707.
34. Devlin P. J., McCrindle B. W., Kirklin J. K. et al. Intervention for arch obstruction after the Norwood procedure: Prevalence, associated factors, and practice variability. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;157(2):684–695.e8.
35. Hoffman G. M., Scott J. P., Ghanayem N. S. et al. Identification of Time-Dependent Risks of Hemodynamic States After Stage 1 Norwood Palliation. *Annals of Thoracic Surgery*. 2020;109(1):155–162.
36. Garcia A. M., Beatty J. T., Nakano S. J. Heart failure in single right ventricle congenital heart disease: Physiological and molecular considerations. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2020;318(4):H947–H965.
37. Schütte J. P., Manke M. C., Hemmen K. et al. Platelet-derived MicroRNAs regulate cardiac remodeling after myocardial ischemia. *Circ Res*. 2023;132(7):e96–e113.
38. Belostotskaya G., Hendriks M., Galagudza M. et al. How to stimulate myocardial regeneration in adult mammalian heart: existing views and new approaches. *BioMed Research International*. 2020;2020:7874109.
39. Karpov A. A., Puzanov M. V., Ivkin D. Y. et al. Non-inferiority of microencapsulated mesenchymal stem cells to free cells in cardiac repair after myocardial infarction: A rationale for using paracrine factor(s) instead of cells. *Int J Exp Pathol*. 2019;100(2):102–113.
40. Belostotskaya G. B., Nerubatskaya I. V., Galagudza M. M. Two mechanisms of cardiac stem cell-mediated cardiomyogenesis in the adult mammalian heart include formation of colonies and cell-in-cell structures. *Oncotarget*. 2018;9(75):34159–34175.
41. Hyun I., Munsie M., Pera M. F. et al. Toward Guidelines for Research on Human Embryo Models Formed from Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2020;14(2):169–174.
42. Liu G., David B. T., Trawczynski M. et al. Advances in pluripotent stem cells: history, mechanisms, technologies, and applications. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020;16(1):3–32.
43. Sano S., Sano T., Ishigami S., Ito T. Cardiac stem cell therapy: Does a newborn infant's heart have infinite potential for stem cell therapy? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;163(1):242–247.
44. Amdani S., Marino B. S., Rossano J. et al. Burden of pediatric heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(19):1917–1928.
45. Burkhardt H. M., Qureshi M. Y., Rossano J. W. et al. Autologous stem cell therapy for hypoplastic left heart syndrome: Safety and feasibility of intraoperative intramyocardial injections. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;158(6):1614–1623.
46. Zinovyev E. V., Yudin V. E., Asadulaev M. S. et al. Experience of stem cell use in treatment of skin burns. *Pediatrician*. 2018;9(4):12–27. (In Russ.).
47. Bui T. V. A., Hwang J. W., Lee J. H. et al. Challenges and limitations of strategies to promote therapeutic potential of human mesenchymal stem cells for cell-based cardiac repair. *Korean Circulation Journal*. 2021;51(2):97–113.
48. Pittenger M. F., Discher D. E., Péault B. M. et al. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *Regenerative Medicine*. 2019;4(1):22.
49. Zhu X., Tang B., Sun Z. Umbilical cord blood transplantation: Still growing and improving. *Stem Cells Translational Medicine*. 2021;10(S2):S62–S74.
50. Nana-Leventaki E., Nana M., Poulaniotis N. et al. Cardiosphere-derived cells attenuate inflammation, preserve systolic function, and prevent adverse remodeling in rat hearts with experimental autoimmune myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(1):70–77.
51. Camprotrini G., Windt L. M., van Meer B. J. et al. Cardiac tissues from stem cells: new routes to maturation and cardiac regeneration. *Circ Res*. Lippincott Williams and Wilkins, 2021;128(6):775–801.
52. Kaushal S., Hare J. M., Hoffman J. R. et al. Intramyocardial cell-based therapy with Lomcel-B during bidirectional cavopulmonary anastomosis for hypoplastic left heart syndrome: The ELPIIS phase I trial. *European Heart Journal Open*. 2023;3(2):oead002.
53. Mastrangelo F., Scacco S., Ballini A. et al. A pilot study of human mesenchymal stem cells from visceral and sub-cutaneous fat tissue and

- their differentiation to osteogenic phenotype. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(7):2924–2934.
54. Corno A. F., Findley T. O., Salazar J. D. Narrative review of single ventricle: where are we after 40 years? *Translational Pediatrics.* 2023; 12(2): 221–244.
55. Wallace E., Howard L., Liu M. et al. Long QT syndrome: genetics and future perspective. *Pediatric Cardiology.* 2019;40(7):1419–1430.
56. Freud L. R., Seed M. Prenatal diagnosis and management of single-ventricle heart disease. *Canadian Journal of Cardiology.* 2022; 38(7):897–908.

Информация об авторах:

Нохрин Андрей Валерьевич, кандидат медицинских наук, руководитель кардиохирургической службы, заведующий отделением рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, врач сердечно-сосудистый хирург отделения реанимации и интенсивной терапии для детей с кардиохирургической патологией, ассистент кафедры хирургических болезней детского возраста имени Г. А. Байрова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2233-0516; **Амосова Анастасия Васильевна**, студентка 5 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0000-5145-2371; **Черепахина Ирина Алексеевна**, студентка 5 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-5662-5110; **Белостоцкая Галина Борисовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, руководитель группы цитохимии, ФГБУ науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9504-5778; **Кулемин Евгений Сергеевич**, кандидат медицинских наук, зав. операционным отделением, врач – сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры хирургических болезней детского возраста имени Г. А. Байрова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9208-2290; **Иванов Дмитрий Олегович**, ректор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID:0000-0002-0060-4168.

Information about authors:

Nokhrin Andrei V., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Cardiac Surgery Service, Head of the Department of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Cardiovascular Surgeon of the Intensive Care Unit for Children with Cardiac Pathology, Assistant of the Department of Surgical Diseases of Childhood named after G. A. Bairov, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2233-0516; **Amosova Anastasiia V.**, 5th year Student of the Faculty of Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0000-5145-2371; **Cherepakhina Irina A.**, 5th year Student of the Faculty of Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-5662-5110; **Belostotskaya Galina B.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow, Head of the Cytoanalysis Group, I. M Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9504-5778; **Kulemin Evgenii S.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery, Cardiovascular Surgeon, Assistant of the Department of Surgical Diseases of Childhood named after G. A. Bairov, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9208-2290; **Ivanov Dmitrii O.**, Rector, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID:0000-0002-0060-4168.