

Телоциты и фибрилляция предсердий: от фундаментальных исследований к клинической практике

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзиманова*,
Александра Сергеевна Фролова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Появление новых методов исследования дает возможность изучать тканевые, структурные, клеточные и молекулярные причины фибрилляции предсердий (ФП). В последнее время активно обсуждается роль интерстициальных клеток – телоцитов в патогенезе развития ФП. Телоциты представляют собой специальный тип интерстициальных клеток, идентифицированный во многих органах и тканях, в том числе, и в сердце. Роли телоцитов в миокарде разнообразны: они обладают пейсмейкерной активностью, осуществляют структурную и координационную связь между клетками. Доказана способность этих клеток изменять скорость проведения электрического импульса в миокарде предсердий и желудочков, телоциты формируют «атипичные» соединения практически со всеми типами клеток в сердце человека, которые собирают их в интегрированную сеть. С помощью электронной микроскопии было выявлено, что интерстициальные клетки имеют разный тип соединений в сети и могут интегрировать «информацию» от сосудистой и нервной систем, интерстиция, иммунной системы, стволовых клеток, клеток предшественников и сократительных кардиомиоцитов. В настоящее время получены результаты исследований, доказывающих как позитивное, так и негативное влияние телоцитов на возникновение различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Остается предметом дискуссий вопрос о роли телоцитов в аритмогенезе ФП. Уникальные свойства телоцитов в обеспечении межклеточных контактов, передаче генетической информации и их возможности в регенерации ткани сердца являются, несомненно, наиболее перспективными направлениями современной кардиологии. Имеются доказательства как прямого, так и опосредованного влияния телоцитов на электрофизиологические свойства миокарда. Бесспорно, что развитие данного направления открывает нам новые терапевтические мишени для профилактики и лечения ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, телоциты, интерстициальные клетки.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Фролова А.С. Телоциты и фибрилляция предсердий: от фундаментальных исследований к клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):590-594. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-18

Telocytes and Atrial Fibrillation: From Basic Research to Clinical Practice

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova*, Alexandra S. Frolova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The emergence of new research methods makes it possible to study the tissue, structural, cellular, and molecular causes of atrial fibrillation (AF). Recently, the role of interstitial telocyte cells in the pathogenesis of AF has been actively discussed. Telocytes are a special type of interstitial cells identified in many organs and tissues, including the heart. The roles of telocytes in the myocardium are diverse: they have pacemaker activity, and carry out structural and coordination communication between cells. The ability of these cells to change the speed of the electrical pulse in the atrial and ventricular myocardium has been proven. Telocytes form "atypical" connections with almost all types of cells in the human heart, which collects them in an integrated network. Using electron microscopy, it was found that interstitial cells have different types of connections in the network and can integrate "information" from the vascular and nervous systems, interstitial, immune system, stem cells, progenitor cells, and contractile cardiomyocytes. Currently, the results of studies have been obtained that prove both positive and negative effects of telocytes on the occurrence of various diseases of the cardiovascular system. The role of telocytes in AF arrhythmogenesis remains a subject of discussion. The unique properties of telocytes in providing intercellular contacts, transmitting genetic information, and their ability to regenerate heart tissue are undoubtedly the most promising areas of modern cardiology. There is evidence of both direct and indirect effects of telocytes on the electrophysiological properties of the myocardium. There is no doubt that the development of this area opens up new therapeutic targets for the prevention and treatment of AF.

Keywords: atrial fibrillation, telocytes, interstitial cells.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Frolova A.S. Telocytes and Atrial Fibrillation: From Basic Research to Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):590-594. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-18

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tarzimanova@mail.ru

Введение

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) признается в качестве неоднородной клинической и электрофизиологической единицы с различными механизмами, триггерами, субстратами возникновения и поддержания аритмии, что требует различных под-

ходов к ее лечению и профилактике [1,2]. Несмотря на то, что ФП не представляет непосредственной опасности для жизни, она прогностически неблагоприятна, поскольку сопровождается значительным увеличением риска тромбозомболических осложнений, инсульта и снижением когнитивной функции, причем, данный показатель не имеет зависимости от возраста пациентов и наличия сердечно-сосудистой патологии [3,4].

Received/Поступила: 03.03.2020

Accepted/Принята в печать: 02.06.2020

Роль телоцитов в патогенезе фибрилляции предсердий

Появление новых методов исследования дает возможность изучать тканевые, структурные, клеточные и молекулярные причины данного нарушения ритма. Наиболее ранние изменения, приводящие к появлению ФП, возникают внутри клеток – разрушение внутриклеточных органелл и нарушение межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов. В последнее время активно обсуждается роль интерстициальных клеток – телоцитов в патогенезе ФП.

Впервые телоциты были обнаружены в миокарде предсердий человека в 2005 г. M.E. Hinescu и соавт. [5]. Телоциты представляют собой специальный тип интерстициальных клеток, идентифицированный во многих органах и тканях: в сердце, кровеносных сосудах, пищеводе, кишечнике, поджелудочной железе, трахее, легких, плевре, скелетных мышцах, матке, плаценте, коже, околоушных железах, мягких мозговых оболочках [6-10]. С помощью электронной микроскопии было выявлено, что телоциты имеют небольшие клеточные тела с длинными телоподиями, имеющие тонкие (подомеры) и расширенные (подомы) сегменты. У телоцитов, связанных с капиллярами, есть первичная неподвижная ресничка, которая осуществляет передачу межклеточной информации в сосудистой нише [8].

Известно несколько основных функций телоцитов: механическая, передача межклеточных сигналов, руководство и питание незрелых клеток во время органогенеза [11-15]. Механическая функция телоцитов не вызывает сомнения, так как, являясь интерстициальными клетками, они составляют стромальный компонент паренхимы внутренних органов [11].

Основной функцией телоцитов считают обеспечение межклеточных коммуникаций, из-за чего некоторые авторы называют их «интерстициальными пейсмекерами» [13]. Благодаря своим длинным телоподиям телоциты объединяют клетки разных типов и могут передавать межклеточные сигналы на длинные расстояния. Межклеточные коммуникации осуществляются посредством соединительных белков или удаленно посредством внеклеточных пузырьков [16-17].

В исследовании Y. Zheng и соавт. при изучении функции телоцитов в мочевыделительной системе было показано, что они способны устанавливать многочисленные контакты с макрофагами, гладкомышечными клетками, нервными окончаниями и кровеносными капиллярами [18].

Наиболее интересными свойствами обладают телоциты, обнаруженные в сердце. Проведенные фундаментальные исследования доказывают, что телоциты находятся в миокарде, эпикарде, эндокарде и нишах кардиальных стволовых клеток человека [19]. Тело-

циты распределены в сердце неравномерно: количество их в предсердиях гораздо больше, чем в желудочках, их число существенно увеличивается от момента рождения до 20-летнего возраста, а затем постепенно уменьшается [17]. Телоциты в миокарде образуют трехмерную сеть, располагаясь в продольном и поперечном направлении.

Роли телоцитов в миокарде разнообразны: они обладают пейсмекерной активностью, осуществляют структурную и координационную связь между клетками. Доказана способность телоцитов изменять скорость проведения электрического импульса в миокарде предсердий и желудочков [20]. Ряд авторов считают, что телоциты формируют «атипичные» соединения практически со всеми типами клеток в сердце человека, которая собирает их в интегрированную сеть [21]. С помощью электронной микроскопии было выявлено, что интерстициальные клетки имеют разный тип соединений в сети и могут интегрировать «информацию» от сосудистой и нервной систем, интерстиция, иммунной системы, стволовых клеток, клеток предшественников и сократительных кардиомиоцитов [21].

В отличие от взаимодействия фибробластов с кардиомиоцитами между телоцитами и кардиомиоцитами не выявлено щелевых соединений, не обнаружены какие-либо клеточные слияния, передача информации между клетками осуществляется посредством «точечных» контактов – наноструктурных мостиков. Кластеры наноконтактов скрепляют соединения между плазматическими мембранами данных клеток при отсутствии взаимного проникновения базальных пластинок. Наноструктурные мостики (~10 нм) и расстояния между мембранами (10-30 нм) указывают на молекулярное взаимодействие [22].

Телоциты имеют прямые межклеточные наноконтакты со шванновскими клетками, эндотелиальными клетками и перицитами. Взаимодействия между телоцитами и шванновскими клетками важны для обновления и регенерации сердца, а контакты с эндотелиальными клетками могут принимать активное участие в ангиогенезе. С помощью наноконтактов телоциты передают сигналы на дальние расстояния. Обычно паракринная или юкстакринная секреция малых молекул и передача сигналов осуществляется с помощью распространяющихся микропузырьков, которые играют важную роль в горизонтальном переносе макромолекул между соседними клетками. Так, например, телоциты высвобождают переносимые пузырьки или экзосомы с микроРНК возле соседних клеток, тем самым модифицируя их транскрипционную активность [11, 16].

Предметом дискуссии остается вопрос о способности телоцитов участвовать в регенерации тканей. Ис-

следования межклеточных контактов телоцитов сердца на молекулярном уровне доказывают, что эти клетки способны не только передавать сигналы, но и обладают важной функцией обмена наследственной информацией между кардиомиоцитами и стволовыми клетками [11]. Предполагается, что интерстициальные клетки могут быть ключевыми игроками в репарации кардиомиоцитов, поэтому ряд авторов называют телоциты «трофоцитами» [23].

Телоциты подпитывают предшественники кардиомиоцитов в эпикардиальных нишах стволовых клеток и выводят их из эпикарда в миокард [24,25]. Интеграция всех сигналов от разных типов клеток может быть важна для начала пролиферации стволовых клеток, их последующей дифференцировки и созреванию в кардиомиоциты [25].

Одним из наиболее перспективных направлений в изучении телоцитов сердца являются работы, доказывающие репаративное влияние данных клеток при инфаркте миокарда. В работе С.Г. Manole при воспроизведении в эксперименте инфаркта миокарда было установлено, что телоциты, воздействуют на резидентные стволовые клетки, повышают скорость регенерации клеток в пограничной зоне инфаркта миокарда [26]. Авторы сделали предположение, что посредством длинных телоподий телоциты открывают пути для «скольжения» клеток предшественников в направлении зрелых кардиомиоцитов [26].

В работе В. Zhao и соавт. [27] показано значительное уменьшение количества телоцитов в инфарктной зоне к пятым суткам после лигирования левой передней нисходящей артерии. При этом отмечено, что телоцитам, находящимся на границе инфарктной зоны, не удается мигрировать в зону повреждения. Одновременная трансплантация телоцитов в центральную зону инфаркта миокарда уменьшала размер некроза и улучшала функцию сердца.

В настоящее время получены результаты исследований, доказывающих как позитивное, так и негативное влияние телоцитов на возникновение различных заболеваний сердечно-сосудистой системы [18,28-32]. В ряде работ по изучению функций телоцитов было отмечено, что уменьшение интерстициальных клеток может ухудшать передачу электрического импульса. По мнению Y.H. Zheng и соавт. уменьшение числа телоцитов при заболеваниях сердца приводит к нарушению межклеточного взаимодействия, а прогрессирующая их потеря в миокарде может быть причиной возникновения аритмий и нарушений проводимости [18].

Остается предметом дискуссий вопрос о роли телоцитов в аритмогенезе при ФП. Первым исследованием, которое послужило основой для формирования клинической гипотезы о влиянии телоцитов на разви-

тие ФП, была работа E. Mandache и соавт., проведенная в 2010 г. [28]. С помощью электронной микроскопии были изучены биопсийные материалы предсердий 37 пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование, из которых 23 (62%) больных имели ФП. У большинства пациентов с ФП был диагностирован изолированный амилоидоз предсердий. Амилоидные отложения были расположены в интерстициальных углублениях, в окружении телоцитов с длинными телоподиями. Количество телоцитов коррелировало с распространением амилоидоза предсердий. На основании полученных результатов ученые выдвинули гипотезу, что телоциты играют ключевую роль в патогенезе изолированного предсердного амилоидоза и могут инициировать появление ФП [28].

Еще одной гипотезой о роли телоцитов в развитии ФП стало исследование T. Vandecasteele и соавт., в котором было доказано, что интерстициальные клетки находятся не только в миокарде предсердий и желудочков, но также в стенке легочных вен и интрамуральных ганглиев [29]. Есть основания полагать, что эктопические импульсы, возникающие в муфтах легочных вен, могут быть взаимосвязаны с изменением функции телоцитов, а изменение числа интерстициальных клеток способствует инициации пароксизмов ФП.

В настоящее время способность телоцитов проводить ионные токи изучена мало. J. Sheng и соавт. [30] обнаружили в телоцитах большую проводимость Ca^{2+} -активированного тока K^+ (BK [Ca]) и внутренне выпрямляющий ток K^+ (IK[ir]). Авторы считают, что модуляция этих каналов может значительно изменять электрофизиологические свойства миокарда и способствовать возникновению различных аритмий [30].

Ряд работ по изучению структуры и функции телоцитов доказывают обратную роль данных клеток в развитии ФП. В работе Л.Б. Митрофановой и соавт. проводилось исследование морфологического анализа телоцитов левого предсердия у пациентов с длительно персистирующей ФП [31]. Авторы показали, что количество телоцитов у пациентов с длительно персистирующей ФП было в 3 раза меньше, чем у больных с синусовым ритмом и имело значимые отрицательные корреляции как с наличием данного нарушения ритма, так и с площадью фиброза, липоматоза и лимфоцитарной инфильтрацией. В данной работе был сделан вывод, что развитие воспаления и фиброза при ФП сопровождается потерей телоцитов [31].

В настоящее время общепризнанным субстратом возникновения ФП считают фиброз предсердий [32-34]. При гистологическом исследовании предсердной ткани у пациентов с длительно персистирующей ФП выявляются неоднородные участки фиброза, перемежаемые нормальными и патологически измененными соединительно-тканевыми волокнами, что может спо-

способствовать гетерогенности предсердной рефрактерности [33]. Патогенез развития данного патологического процесса часто является многофакторным, и связан с сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) [35]. Механизмы, лежащие в основе фиброза при ФП, остаются сложными и не вполне изученными.

За развитие фиброза отвечают фибробласты. Дифференцировке фибробластов в миофибробласты способствует механическое растяжение, активные формы кислорода, цитокины и факторы роста, в частности, трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, ангиотензин II и катехоламины. Фибробласты и миофибробласты играют центральную роль в чрезмерном фиброзе ткани предсердий, вызывая дезорганизацию трехмерной сетки кардиомиоцитов и телоцитов [36,37].

Большую роль в образовании фиброзной ткани играют процессы миграции фибробластов в межклеточный матрикс. Источники фибробластов – эндотелиальные клетки и клетки костного мозга. Количество кардиомиоцитов и плотность микрососудов уменьшается при ремоделировании. Есть предположение, что треть фибробластов миокарда при фиброзе происходит из эндотелиальных клеток [38].

Предсердный фиброз представлен коллагеном I и III типов. За его синтез ответственны, кроме фибробластов и миофибробластов, в меньшей степени кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. В нормальном сердце существует баланс между синтезом и деградацией коллагена. Этот равновесие достигается за счет организованной продукции цитокинов, факторов роста и матриксных металлопротеаз. Со временем баланс медленно сдвигается в сторону синтеза, что создает условия для прогрессирования фиброза миокарда. Разрушение белков внеклеточного матрикса происходит в основном благодаря матриксным металлопротеазам [39].

Доказано, что увеличение коллагена в результате замещающего фиброза коррелирует с уменьшением количества телоцитов [40,41]. При этом ряд авторов считают, что потеря телоцитов приводит к увеличению фибробластов и способствует дальнейшему распространению эластиновых и коллагеновых волокон в миокарде [41].

Роль телоцитов в патогенезе хронической сердечной недостаточности

V. Lionetti и соавт. [40] впервые показали, что в миокарде пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) число телоцитов снижается за счет усиления апоптоза. Авторы отмечали существенные ультраструктурные дегенеративные изменения тело-

цитов в виде цитоплазматической вакуолизации и укорочения телоподий.

M. Richter и соавт. [41] наблюдали уменьшение количества телоцитов в миокарде левого желудочка у пациентов с терминальной стадией ХСН различной этиологии. При исследовании миокарда левого желудочка у больных с ХСН, подвергшихся трансплантации сердца, было выявлено двукратное уменьшение количества телоцитов по сравнению с пациентами без ХСН.

В работе было показано, что число телоцитов положительно коррелирует с содержанием денатурированного коллагена и отложением нефибриллярного белка. Появление интерстициального фиброза и рост количества фибриллярного коллагена приводят к гибели телоцитов путем апоптоза, а также к уменьшению и сокращению телоподий у оставшихся телоцитов. Авторы сделали вывод, что телоциты тонко реагируют на любые количественные и качественные изменения в составе внеклеточного матрикса [42]. Вероятно, начальные изменения кардиомиоцитов и их межклеточного взаимодействия, возникающие при различных заболеваниях сердца, могут способствовать увеличению числа телоцитов, появление фиброза приводит к значительной гибели интерстициальных клеток.

Клиническое значение снижения телоцитов в миокарде у пациентов с ХСН в настоящее время до конца неясно. Доказано, что уменьшение числа телоцитов приводит к формированию аномальной трехмерной пространственной организации, нарушению межклеточной сигнализации в миокарде, ухудшению снабжения и поддержки ниш стволовых клеток [18]. Не исключено, что прогрессирующая потеря телоцитов в миокарде может быть причиной развития различных аритмий, в том числе, и ФП.

Заключение

Таким образом, открытие новых интерстициальных клеток и изучение их функций дают основания считать, что телоциты играют значительную роль в поддержании структурного гомеостаза миокарда. Уникальные свойства телоцитов в обеспечении межклеточных контактов, передаче генетической информации и их возможности в регенерации ткани сердца являются, несомненно, наиболее перспективными направлениями современной кардиологии. Имеются доказательства как прямого, так и опосредованного влияния телоцитов на электрофизиологические свойства миокарда. Не вызывает сомнений, что изучение телоцитов далеко от завершения, необходимы дальнейшие клинические исследования для выяснения роли данных интерстициальных клеток в аритмогенезе. Бесспорно, что развитие данного направления открывает нам новые терапевтические мишени для профилактики и лечения ФП.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2019;16(8):e66-e93. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
- Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y., et al. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33:1500-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehr488.
- Hobbs F.R., Taylor C.J., Jan Geersing G., et al. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:460-73. DOI:10.1177/2047487315571890.
- Hinescu M.E., Gherghiceanu M., Mandache E., et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium *J Cell Mol Med.* 2005;9(4):972-5. DOI:10.1111/j.1582-4934.2006.tb00306.x.
- Cretoi D., Hummel E., Zimmermann H., et al. Human cardiac telocytes: 3D imaging by FIB- SEM tomography. *J Cell Mol Med.* 2014;18(11):2157-64. DOI:10.1111/jcmm.12468.
- Gherghiceanu M., Popescu L.M. Human epicardium: ultrastructural ancestry of mesothelium and mesenchymal cells. *J Cell Mol Med.* 2009;13:2949-51. DOI:10.1111/j.1582-4934.2009.00869.x.
- Cantarero I., Luesma M.J., Junquera C. The primary cilium of telocytes in the vasculature: electron microscope imaging. *J Cell Mol Med.* 2011;15:2594-600. DOI:10.1111/j.1582-4934.2011.01312.x.
- Ceafalan L., Gherghiceanu M., Popescu L.M., et al. Telocytes in human skin; are they involved in skin regeneration. *J Cell Mol Med.* 2012;16(7):1405-20. DOI:10.1111/j.1582-4934.2012.01580.x.
- Gherghiceanu M., Popescu L.M. Heterocellular communication in the heart: electron tomography of telocyte-myocyte junctions. *J Cell Mol Med.* 2011;15:1005-11. DOI:10.1111/j.1582-4934.2011.01299.x.
- Zhou J., Wang Y., Zhu P., et al. Distribution and characteristics of telocytes as nurse cells in the architectural organization of engineered heart tissues. *Sci China Life Sci.* 2014;57(2):241-7. DOI:10.1007/s11427-013-4602-1.
- Bei Y., Wang F., Yang C., Xiao J. Telocytes in regenerative medicine. *J Cell Mol Med.* 2015;19(7):1441-54. DOI:10.1111/jcmm.12594.
- Gherghiceanu M., Popescu L. M. Cardiac telocytes - their junctions and functional implications// *Cell Tissue Res.* - 2012. - Vol. 348. - P. 265-279. DOI: 10.1007/s00441-012-1333-8
- Wang F., Song Y., Bei Y., et al. Telocytes in liver regeneration: possible roles. *J Cell Mol Med.* 2014;18(9):1720-6. DOI:10.1111/jcmm.12355.
- Popescu L.M., Manole C.G., Gherghiceanu M., et al. Telocytes in human epicardium. *J Cell Mol Med.* 2010;14(8):2085-93. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01129.x.
- Fertig E.T., Gherghiceanu M., Popescu L.M. Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. *J Cell Mol Med.* 2014;18:1938-43. DOI:10.1111/jcmm.12436.
- Liskova Yu. V., Stadnikov A. A., salikova S. P. the Role of telocytes in the heart in normal and pathological conditions. *Archive of Pathology.* 2017;2:59-63 (In Russ.) [Лискова Ю.В., Стадников А.А., Саликова С.П. Роль телоцитов в сердце в норме и при патологии. *Архив Патологии.* 2017;2:59-63]. DOI:10.17116/patol201779258-63.
- Zheng Y.H., Bai C.X., Wang X.D. Telocyte morphologies and potential roles in diseases. *J Cell Physiol.* 2012;227(6):2311-17. DOI:10.1002/jcp.23022.
- Kostin S., Popescu L.M. A distinct type of cell in myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLCs). *J Cell Mol Med.* 2009;13(2):295-308. DOI:10.1111/j.1582-4934.2008.00668.x.
- Kostin S. Cardiac telocytes in normal and diseased hearts. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;55:2230. DOI:10.1016/j.semdb.2016.02.023.
- Popescu L.M., Fausone-Pellegrini M.S. Telocytes – A case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to telocytes. *J Cell Mol Med.* 2010;14(4):729-40. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x.
- Cretoi S.M., Popescu L.M. Telocytes revisited. *Biomol Concepts.* 2014;5(5):353-69. DOI:10.1515/bmc-2014-0029.
- Bani D., Formigli L., Gherghiceanu M., et al. Telocytes as supporting cells for myocardial tissue organization in developing and adult heart. *J Cell Mol Med.* 2010;14:2531-38. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01119.x.
- Popescu L.M., Gherghiceanu M., Manole C.G. et al. Cardiac renewing: interstitial Cajal-like cells nurse cardiomyocyte progenitors in epicardial stem cell niches// *J Cell Mol Med.* 2009;13:866-886. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00758.x.
- Gherghiceanu M., Popescu L.M. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. *J Cell Mol Med.* 2010;14:871-7. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01060.x.
- Manole C.G., Cismasiu V., Gherghiceanu M., et al. Experimental acute myocardial infarction: telocytes involvement in neo-angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2011;15:2284-9. DOI:10.1111/j.1582-4934.2011.01449.x.
- Zhao B., Chen S., Liu J., et al. Cardiac telocytes were decreased during myocardial infarction and their therapeutic effects for ischaemic heart in rat. *J Cell Mol Med.* 2013;17(1):123-33. DOI:10.1111/j.1582-4934.2012.01655.x
- Mandache E., Gherghiceanu M., Macarie C., et al. Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodelling. *J Cell Mol Med.* 2010;14:2739-47. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01200.x.
- Vandecasteele T., Cornillie P., Vandeveld K., et al. Presence of Ganglia and Telocytes in Proximity to Myocardial Sleeve Tissue in the Porcine Pulmonary Veins Wall. *Anat Histol Embryol.* 2017;46(4):325-333. DOI:10.1111/ahfe.12273.
- Sheng J., Shim W., Lu J., et al. Electrophysiology of human cardiac atrial and ventricular telocytes. *J Cell Mol Med.* 2014;18(2):355-62. DOI:10.1111/jcmm.12240.
- Mitrofanova L.B., Khazratov A.O., Gurschenkov A.V., et al. Morphological study of telocytes in the left atrium in patients with long-term persistent atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(7):53-62 (In Russ.) [Митрофанова Л. Б., Хазратов А.О., Гурщенок А.В. и др. Морфологическое исследование телоцитов в левом предсердии у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;24(7):53-62]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-7-53-62.
- Pellman J., Lyon R.C., Sheikh F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(3):461-7. DOI:10.1016/j.yjmcc.2009.09.001.
- De Jong S., van Veen T.A., van Rijen H.V., de Bakker J.M. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(6):630-8. DOI:10.1097/FJC.0b013e318207a35f.
- Tanaka K., Zlochivier S., Vikstrom K., et al. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ Res.* 2007;101:839-47. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.107.153858.
- Drapkina O.M., Emelyanov A.V. Atrial fibrosis is a morphological basis of atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(4):417-9 (In Russ.) [Драпкина О.М., Емельянов А.В. Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(4):417-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-4-417-419.
- Rohr S. Myofibroblasts in diseased hearts: new players in cardiac arrhythmias? *Heart Rhythm.* 2009;6:848-56. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.02.038.
- Friedrichs K., Baldus S., Klinke A. Fibrosis in atrial fibrillation – role of reactive species and MPO. *Front Physiol.* 2012;3:214. DOI:10.3389/fphys.2012.00214.
- Baum J., Duffy H.S. Fibroblasts and myofibroblasts: What are we talking about. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(4):376-9. DOI:10.1097/FJC.0b013e3182116e39.
- Burstein B., Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):802-9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.064.
- Lionetti V., Bianchi G., Recchia F.A., et al. Control of autocrine and paracrine myocardial signals: an emerging therapeutic strategy in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(6):531-42. DOI:10.1007/s10741-010-9165-7.
- Richter M., Kostin S. The failing human heart is characterized by decreased numbers of telocytes as result of apoptosis and altered extracellular matrix composition. *J Cell Mol Med.* 2015;19(11):2597-606. DOI:10.1111/jcmm.12664.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Director of Therapeutic Clinic, University Clinical Hospital №4, Sechenov University

Aida I. Tarzimanova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Alexandra S. Frolova – Student, Sechenov University

Сведения об авторах:

Подзolkov Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, директор клиники факультетской терапии №2, Университетская клиническая больница №4, Сеченовский Университет

Тарзиманова Аида Ильгизовна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет
Фролова Александра Сергеевна – студентка, Сеченовский Университет