

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-166

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПРОТОКОЛОВ  
ХИМИЧЕСКОЙ ТРАНСДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ФИБРОБЛАСТОВ В КАРДИОМИОЦИТЫ  
С ПОМОЩЬЮ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

**DEVELOPMENT OF NEW PROTOCOLS FOR CHEMICAL TRANSDIFFERENTIATION  
OF FIBROBLASTS INTO CARDIOMYOCYTES USING BIOINFORMATICS PREDICTION  
OF SIGNALING PATHWAYS**

Е. А. Турчанинова, А. А. Аитова, С. А. Романова, С. Г. Коваленко,  
В. А. Цвеляя, М. М. Слотвицкий, К. И. Агладзе

*Московский физико-технический институт, Долгопрудный*

E. A. Turchaninova, A. A. Aitova, S. A. Romanova, S. G. Kovalenko,  
V. A. Tsvelaya, M. M. Slotvitsky, K. I. Agladze

*Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny*

✉ turchaninova.ea@phystech.edu

**Аннотация**

Электрические волны передаются в сердечной ткани возбудимыми клетками — кардиомиоцитами. Чрезмерное содержание фибробластов может препятствовать распространению электрических сигналов. Представленная работа посвящена разработке протоколов химической трансдифференцировки фибробластов в кардиомиоциты. Работа представляет собой новый потенциальный вариант применения регенеративной медицины в области сердечно-сосудистых заболеваний.

**Abstract**

Electrical waves are transmitted in cardiac tissue by excitable cells — cardiomyocytes. Excessive fibroblast content can interfere with the propagation of electrical signals. The presented work is devoted to the development of protocols for the chemical transdifferentiation of fibroblasts into cardiomyocytes. This work represents a new potential application of regenerative medicine in the field of cardiovascular disease.

Нарушение нормального режима распространения электромеханических волн возбуждения в сердечной ткани может стать причиной сердечной аритмии, асинхронных сердечных сокращений и даже способно привести к остановке сердца. Электромеханические волны возбуждения передают возбудимые клетки сердца, кардиомиоциты. В результате ишемии или других патологий они могут замещаться непроводящими клетками, фибробластами. Чрезмерное содержание фибробластов в сердечной ткани мешает распространению волн возбуждения по сердечной ткани, такие нарушения называют фиброзом.

Работа посвящена разработке протоколов химической трансдифференцировки фибробластов напрямую в кардиомиоциты для уменьшения фибротических повреждений сердечной ткани. Осуществление прямого репрограммирования без стадий эмбрионального клеточного развития позволит осуществить новые подходы в области терапии фиброзных изменений сердца. Основной целью работы было создание новых протоколов трансдифференцировки из фибробластов в кардиомиоциты с повышенной эффективностью и проверкой функциональности получаемых клеток. В задачи работы входили подбор и постановка контрольных протоколов трансдифференцировки для фибробластов животных, их последующая модификация и разработка протоколов трансдифференцировки для фибробластов человека на основе контрольных.

Полученные в ходе трансдифференцировки кардиомиоциты были проанализированы с точки зрения функциональной и электрофизиологической зрелости, протоколы апробированы для мышинных, крысиных и человеческих фибробластов. Работа представляет собой новый потенциальный вариант применения регенеративной медицины в области сердечно-сосудистых заболеваний.

**Литература**

1. Mohamed T.M.A., Stone N.R., Berry E.C. et al. MD Chemical Enhancement of In Vitro and In Vivo Direct Cardiac Reprogramming // 2016.

- 
2. Burridge P.W., Matsa E., Shukla P. et al. Chemically Defined and Small Molecule-Based Generation of Human Cardiomyocytes // 2014
  3. Lian X., Zhang J., Azarin S.M., Zhu K. et al. Directed cardiomyocyte differentiation from human pluripotent stem cells by modulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling under fully defined conditions // 2013
  4. Burridge P.W., Matsa E., Shukla P. et al. Chemically Defined Generation of Human Cardiomyocytes
  5. Lai P., Lin H., Chen S. et al. Efficient Generation of Chemically Induced Mesenchymal Stem Cells from Human Dermal Fibroblasts // 2017
  6. Greaney J., Subramanian G.N., Ye Y., Homer H. Isolation and in vitro Culture of Mouse Oocytes // Bio-protocol. 2021. Vol. 11 (15).
  7. Fu Y., Huang C., Xu X. et al. Direct reprogramming of mouse fibroblasts into cardiomyocytes with chemical cocktails // Cell Research. 2015. Vol. 25(9). P. 1013–1024.