

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ, 1 ОКТЯБРЯ 2020

ТЕЛОЦИТЫ В СЕРДЦЕ И ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

*Митрофанова Л.Б.¹, Хазратов А.О.¹, Гальковский Б.Э.¹, Горшков А.Н.^{1'2},
Гуляев Д.А.¹*

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, 197143

ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Санкт-Петербург, 197376

Резюме

В обзоре литературы освещены строение и иммунофенотип телоцитов сердца и головного мозга, особенности распределения этих клеток в различных отделах сердца и центральной нервной системы, описано изменение плотности интерстициальных пейсмекеров при инфаркте миокарда, фибрилляции желудочков, хронической сердечной недостаточности, а также увеличение их количества в сосудах глиобластомы. В обзоре обсуждается роль телоцитов в канцерогенезе злокачественной глиомы.

Ключевые слова: *телоциты, сердце, головной мозг, глиобластома*

TELOCYTES IN THE HUMAN HEART AND BRAIN IN HEALTH AND DISEASE

Mitrofanova L.B.¹, Khazratov A.O.¹, Galkovsky B.E.¹, Gorshkov A.N.^{1'2}, Gulyaev D.A.¹

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, 197143

A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, 197376

Summary

The literature review highlights the structure and immunophenotype of heart and brain telocytes, features of the distribution of these cells in various parts of the heart and central nervous system, describes the change in the density of interstitial pacemakers in myocardial infarction, ventricular fibrillation, chronic heart failure, as well as an increase in their number in the vessels of glioblastoma. The review discusses the role of telocytes in the carcinogenesis of malignant glioma.

Key words: *telocytes, heart, brain, glioblastoma*

Телоциты были описаны в различных полостных и неполостных органах человека и млекопитающих. Хотя проточную цитометрию и иммуногистохимию используют для изучения этих клеток, трансмиссионная электронная микроскопия до сих пор остается «золотым стандартом».

Существование, природа и функция клеток вызвали большое противоречие мнений. Было обнаружено, что экспрессируемый рецептор c-kit/CD117 помогает исследовать телоциты на уровне световой микроскопии с помощью иммуногистохимии [1].

Телоциты имеют небольшое тело с несколькими очень длинными и тонкими телоподиями. Средний размер клеточного тела $9,39 \pm 3,26$ мкм. Форма клеточного тела ассоциирована с числом телоподий, например грушевидной формы с одной телоподией (рис. 1, собственные данные), формы веретена - с двумя телоподиями, треугольная - с тремя телоподиями, а звездчатая или многоугольная — с количеством телоподий более трех. Ядро овальной формы и не имеет явного ядрышка, а скопления гетерохроматина прикреплены к ядерной оболочке, что составляет 25% тела [2]. Периферия ядра окружена тонким ободком цитоплазмы. Перинуклеарная цитоплазма содержит несколько митохондрий, небольшой аппарат Гольджи, немного шероховатой и гладкой эндоплазматической сети и элементов цитоскелета. Митохондрии составляют 2% тела клетки. Малый аппарат Гольджи и гладкая эндоплазматическая сеть - менее 1-2%, и в основном обнаруживаются в телоподиях [3]. Телоциты содержат много промежуточных филаментов для цитоскелета. Число телоподий варьирует, но в большинстве клеток их от двух до трех на одном участке в зависимости от места и угла сечения. Длина отростков колеблется от десятков до сотен мкм. Тонкие сегменты называются подомерами, их толщина - $0,10 \pm 0,05$ мкм [4]. Расширенные сегменты - подомы. Считается, что их основная функция – поглощение и высвобождение кальция. В подомах есть митохондрии, шероховатый и гладкий эндоплазматический ретикулум. Телоциты имеют несколько типов контактов со всеми видами клеток в различных органах и тканях, образуют трехмерную сеть через межклеточные соединения с дихотомическим паттерном ветвления, почкование, выбрасывают везикулы и экзосомы [5,6].



Рис. 1. Телоцит с грушевидным телом (выделено звездочкой) одной телоподией (выделена стрелками) между клетками-пейсмекерами в синусном узле сердца человека. Трансмиссионная электронная микроскопия; x 1000.

Телоциты в сердце без патологии

В 2005 году телоциты были обнаружены в сердце человека [7], причем в разных его отделах они распределяются по-разному. В предсердиях их больше, чем в желудочках [8]. Большее количество этих клеток находится ближе к эпикарду [9, 10], а в синусном узле их в 2 раза больше по сравнению с миокардом предсердий [11]. Причем максимальное количество находится в центре узла [12]. Также как и в других органах, в сердце выявлена трехмерная сеть из телоподий телоцитов, составляющих «гистоскелет-паутину», который обеспечивает контакты со всеми клетками и структурами [13]. Кроме регуляции процессов воспаления и регенерации, предполагается участие телоцитов в аритмогенезе [14, 15]. Экспрессия телоцитами HCN4 – изоформы гена ионных каналов, отвечающей за медленный I_f ток в клетках-пейсмекерах проводящей системы сердца, свидетельствует о возможности генерировать этот ток, а экспрессия connexin43 – о возможности проведения этого тока. То есть наряду с существованием собственной проводящей

системы сердца, есть дополнительная – из клеток-интерстициальных пейсмекеров.

Еще одним очень важным фактом является некоторые различия иммунофенотипа телоцитов не только от органа к органу, но и даже в его частях, в частности, в эпикарде и миокарде [16]. Интерстициальные пейсмекеры в стенке желудка и кишки идентифицируются лучше с помощью CD117 и DOG1, а в миокарде – с помощью двойной иммуногистохимической метки CD34/S100 и CD34/vimentin. В то же время, Iancu C.B. et al [17] обнаружили, что сердечные перicytes экспрессируют PDGFR α , CD117/c-kit и α -SMA, и что они также могут быть ошибочно идентифицированы как телоциты при использовании световой микроскопии. Авторы подчеркивают критическую нехватку специфичности иммуногистохимических маркеров для этих клеток.

Телоциты при заболеваниях сердца

В настоящий день известно, что интерстициальные пейсмекеры принимают непосредственное участие в ремоделировании предсердий при амилоидозе [18]. При ишемической катастрофе динамика распределения этих клеток зависит от стадии процесса. Два независимых исследования экспериментального инфаркта миокарда на крысах после окклюзии левой коронарной артерии сообщили об изменении количества телоцитов в пораженной ткани [19, 20]. Плотность и распределение интерстициальных пейсмекеров варьировала в зоне некроза, в пограничной зоне и вне инфаркта, а также в зависимости от трех стадий инфаркта миокарда: при воспалении, образовании рубцов в результате пролиферации фибробластов и при ремоделировании матрикса. Соответственно, в первые дни в пограничной зоне телоциты не так часто обнаруживались, как в нормальном миокарде, но их количество значительно увеличивалось через 30 дней. Напротив, в зоне инфаркта они не определялись иммуногистохимическим способом от 4 дней до 4 недель после окклюзии коронарной артерии, хотя в не ишемических зонах плотность клеток увеличивалась через 2 недели. Более того, с

использованием иммуноцитохимии, электронной микроскопии и анализа микроРНК, было доказано, что телоциты участвуют в процессе неоангиогенеза после инфаркта миокарда, либо напрямую посредством физических наноконтактов с капиллярами, либо косвенно, путем микрокринной секреции проангиогенных микроРНК и путем паракринной секреции синтетазы оксида азота 2 (NOS2) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Cismasiu V.B. et al [21] сообщили, что внутримиокардиальная трансплантация телоцитов в пограничной и центральной зонах уменьшает размер инфаркта и улучшает сердечную функцию как через 14 дней, так и через 14 недель после окклюзии коронарной артерии. Интересно, что внутримиокардиальная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток человека или клеток-предшественников кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, помимо улучшения ремоделирования желудочков, была связана с увеличением количества телоцитов [22, 23]. Большое количество доказательств потенциальной роли телоцитов в восстановлении и регенерации сердца располагает их в качестве новой мишени для терапевтических стратегий при инфаркте миокарда. По мнению Galrinho R.D. et al [24] интерстициальные пейсмекеры можно использовать в качестве клеточной терапии.

Было доказано, что при системном склерозе в левом желудочке телоцитов становится меньше в 3 раза [25]. Такая же ситуация происходит при самом распространенном нарушении ритма сердца – фибрилляции предсердий. Количество телоцитов у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий в 3 раза меньше, чем у больных без нее. Кроме того, были выявлены значимые отрицательные корреляционные связи, как с наличием данного нарушения ритма, так и с площадью фиброза, липоматоза и лимфоцитарной инфильтрацией [26]. То есть, развитие воспаления и фиброза в сердце сопровождается потерей телоцитов. Richter M. и Kostin S. [27] также обнаружили снижение

количества интерстициальных пейсмекеров в миокарде левого желудочка при кардиосклерозе, обусловленным миокардитом, дилатационной и ишемической кардиомиопатией, сопровождавшихся хронической сердечной недостаточностью. У этих пациентов было выявлено уменьшение количества телоцитов более, чем в 2 раза.

Abdel Gawad S. K. et al [28] на крысах доказали, что с возрастом количество фиброзных волокон в сердце увеличивается, в то время как количество телоцитов уменьшается, а их форма и структура изменяются минимально.

Таким образом, доказана роль интерстициальных пейсмекеров при многих заболеваниях сердца. К сожалению, воспаление и фиброз приводят к снижению количества этих клеток, приводя к нарушению ритма сердца. В то же время, большие надежды возлагаются на клеточную терапию, трансплантацию телоцитов в миокард для улучшения ремоделирования сердца.

Телоциты в головном мозге

На сегодняшний день с помощью электронной микроскопии, иммуногистохимического исследования и конфокальной микроскопии выделенных культур телоциты обнаружены в твердой мозговой оболочке, сосудистом сплетении, субвентрикулярной зоне, коре больших полушарий, подкорковых ядрах, продолговатом мозге, мосту, мозолистом теле, гиппокампе, мозжечке, аденогипофизе и эпифизе нормального головного мозга человека [29, 30]. Причем в коре больших полушарий, аденогипофизе и эпифизе выявляются единичные интерстициальные пейсмекеры. Считается, что присутствие телоцитов в областях мозга, участвующих в нейрогенезе, может указывать на то, что они играют роль в модуляции судьбы нервных стволовых клеток. Этот факт подтверждает экспрессия телоцитами NeuroD1 – регулятора развития головного мозга, который контролирует возможность трансдифференцировки других типов клеток в нейроны [31]. К тому же экспрессия этого фактора транскрипции отличает телоциты головного мозга

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ, 1 ОКТЯБРЯ 2020
от телоцитов сердца. В остальном интерстициальные пейсмекеры имеют тот же иммунофенотип: CD117+, CD34+, connexin43+.

Телоциты при заболеваниях головного мозга

Глиобластома - наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль головного мозга, при которой средняя выживаемость составляет 7–15 месяцев с момента постановки диагноза [32]. Известно, что сосуды глиобластомы функционально и морфологически аномальны, напоминают почечные клубочки, что обеспечивает поддержание, прогрессирование, «неуязвимость» опухоли для химиотерапии. Недавно было доказано присутствие телоцитов (CD117+, CD34+, connexin43+, NeuroD1+) в сосудах глиобластомы [33]. Факт «укрепления» сосудов в этой опухоли подтверждается и тем, что количество телоцитов в ней в 10 раз больше, чем в астроцитоме, а количество интерстициальных пейсмекеров имеют значимую корреляцию и линейную зависимость от индекса пролиферативной активности. Кроме того, сосудистая стенка опухоли образована эндотелиоцитами, телоцитами, перицитами и клетками со смешанным иммунофенотипом телоцит/перицит (CD13+/CD117+, NG2+/CD34+), которые в свою очередь имеют тесные контакты с опухолевыми клетками периваскулярной ниши, в том числе стволовыми. В отношении глиобластомы нет однозначного ответа на вопрос: присутствие телоцитов – благо или зло? Возможна ли таргетная терапия, направленная на телоциты?

В 1998 году было сделано открытие, что GIST (гастроинтестинальные стромальные опухоли, возникающие из предшественников телоцитов) развиваются из-за онкогенных мутаций тирозинкиназы KIT (c-kit/CD117), а впоследствии было обнаружено, что также могут возникать мутации в рецепторе фактора роста тромбоцитов α (PDGFRA) [34, 35]. Это привело к значительным улучшениям в клинических исходах GIST и стимулировало серьезные исследования роли мутаций киназ и агентов-мишеней в других

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ, 1 ОКТЯБРЯ 2020
солидных опухолях. GIST стали наиболее успешным применением таргетной терапии. В 2000г. иматиниб (гливек; первый ингибитор тирозинкиназ) был эффективно применен для лечения больной с метастатической стромальной опухолью с мутацией KIT. Иматиниб также является терапией первой линии при хроническом миелолейкозе с положительным результатом по филадельфийской хромосоме (Ph +).

Несмотря на обнадеживающие клинические результаты для GIST и хронического миелолейкоза, иматиниб не показал значительного ингибирования роста опухоли или увеличения выживаемости [36, 37, 38].

Напротив, было доказано, что препарат приводит к усилению клеточной миграции и инвазии. При этом важно отметить, что иматиниб и нилотиниб увеличивают фосфорилирование тирозина p130Cas, киназу фокальной адгезии (ФАК), нижестоящий адаптерный белок паксиллин (PXN) и инвазию радиального сфероидов в линиях стволовых клеток, выделенных из биоптатов глиомы человека. Эти результаты указывают на новый механизм действия на клетки опухоли.

На наш взгляд, возможен еще один механизм отрицательного эффекта ингибитора KIT на глиобластому. Повышенная мобильность опухолевых клеток с последующей инвазией может возникнуть при расторжении их связей с телоцитами, на которые также направлено действие препарата. Если это так, то телоциты играют положительную, противоопухолевую роль для организма, фиксируя опухолевые клетки в периваскулярной нише.

В последние годы кроме хирургического лечения, лучевой и химиотерапии, обнадеживающие результаты показал еще один метод лечения глиобластомы – переменными электрическим полями (полями лечения опухоли - TTFields). Метод доказал свою эффективность в рандомизированных клинических испытаниях II и III фаз. Общая выживаемость пациентов при добавлении TTFields к вышеперечисленному

комбинированному лечению увеличивается до 20,9 месяцев по сравнению с 16,0 без использования данного метода [39]. При этом механизм действия объясняют в основном антимитотическим эффектом. Известно, что переменные электрические поля при приложении к живой ткани обладают широким спектром биологических эффектов. Применение низкочастотных полей, порядка <1 кГц, к живой ткани может стимулировать возбуждение клетки за счет деполяризации мембраны, и было высказано предположение, что такие эффекты могут быть использованы для различных медицинских приложений, таких как стимуляция роста костей и ускорение заживления переломов. По мере того, как частота переменного электрического поля увеличивается выше 1 кГц - до 10 кГц и выше - стимулирующие эффекты на клетки, по-видимому, уменьшаются из-за гиперполяризации клеточной мембраны и сопротивления дальнейшему возбуждению. На этом конце спектра на очень высоких частотах наблюдается другой биологический эффект - нагрев ткани из-за диэлектрических потерь. Это явление нагревания тканей в ответ на очень высокочастотные электрические поля служит основой для нескольких методов лечения, в первую очередь радиочастотной абляции опухоли [40].

Применяя переменные электрические поля к опухолевым клеткам, исследователи смогли продемонстрировать, что поля средней частоты приводят к остановке пролиферации раковых клеток и способствуют их разрушению. Используя покадровую микрофотографию во время экспериментов *in vitro*, в клеточных линиях, обработанных TTField, наблюдали два преобладающих эффекта по сравнению с контролем: удлинение митоза, приводящее к остановке пролиферации, и разрыв клеточной мембраны во время разделения борозд деления. Последующее исследование включало дополнительные линии раковых клеток человека, модели на животных, а также расширило его, включив небольшое пилотное исследование с участием 10 пациентов с рецидивирующей глиобластомой. В этой работе был описан дозозависимый и частотно-зависимый ответ на

TTField в раковых клетках. Оптимальная интенсивность и частота TTField для максимальной остановки пролиферации и разрушения клеток варьировала от линии к линии клеток. Как правило, оптимальные частоты находились в диапазоне от 100 до 200 кГц, а интенсивность - около 2 В/см. Исследователи также смогли показать, что ингибирующий эффект TTFields может быть улучшен на основе ориентации полей, и что увеличение числа направлений полей также значительно увеличивает антипролиферативную эффективность вмешательства [41].

В дополнение к описанным выше эффектам TTFields на митоз и цитокинез также было показано, что поля изменяют выравнивание отрицательно заряженных молекул ДНК, тем самым ограничивая реакцию репарации ДНК в глиомах и клеточных линиях рака молочной железы, изменяют кровообращение в сосудах различного размера, что указывает на потенциальное применение при хорошо васкуляризованных солидных опухолях, а также изменяют проницаемость мембран, что в конечном итоге приводит к некрозу и апоптозу раковых клеток [42]. Последний механизм объясняет эффект синергизма с химиотерапией, наблюдаемый у некоторых пациентов. В целом же механизм действия TTFields считается до сих пор не изученным [43].

Учитывая электрофизиологические свойства телецитов, их способность не только проводить, но и генерировать электрический ток, можно предположить, что переменные электрические поля прежде всего должны влиять на эти клетки, приводя к изменению функциональных свойств стенки сосудов с последующим нарушением гематоэнцефалического барьера.

И действительно, в работе Salvador E. et al [44] было показано, что применение TTFields как *in vitro*, так и *in vivo* указывает на способность полей переменного электрического тока временно открывать гематоэнцефалический барьер (от 48 до 96 часов в эксперименте на крысах).

Таким образом, еще многие свойства телочитов остаются за кадром, особенно это касается роли интерстициальных пейсмекеров в опухолях. Дальнейшие морфофункциональные исследования этих клеток будут способствовать освоению новых способов лечения в онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Popescu L. M., Ciontea S. M., Cretoiu D. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2007. – Vol. 1101. – №. 1. – P. 139-165.
2. Popescu L. M., Faussone-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 //Journal of cellular and molecular medicine. – 2010. – Vol. 14. – №. 4. – P. 729-740.
3. Zheng Y., Bai C., Wang X. Telocyte morphologies and potential roles in diseases //Journal of cellular physiology. – 2012. – T. 227. – №. 6. – С. 2311-2317.
4. Pellegrini M. S. F., Popescu L. M. Telocytes //BioMolecular concepts. – 2011. – Vol. 2. – №. 6. – P. 481-489.
5. Gherghiceanu M., Popescu L. M. Heterocellular communication in the heart: electron tomography of telocyte–myocyte junctions //Journal of cellular and molecular medicine. – 2011. – Vol. 15. – №. 4. – P. 1005-1011.
6. Mandache E., Popescu L. M., Gherghiceanu M. Myocardial interstitial Cajal-like cells (ICLC) and their nanostructural relationships with intercalated discs: shed vesicles as intermediates //Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2007. – Vol. 11. – №. 5. – P. 1175-1184.
7. Hinescu M. E., Popescu L. M. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium //Journal of cellular and molecular medicine. – 2005. – Vol. 9. – №. 4. – P. 972-975.
8. Hinescu M. E. et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization //Journal of cellular and molecular medicine. – 2006. – Vol. 10. – №. 1. – P. 243-257.

9. Liu J. et al. Symbol. Distribution of Telocytes in the rat heart //Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research. – 2011. – Vol. 15. – №. 19. – P. 3546-3548.
10. Kostin S. Cardiac telocytes in normal and diseased hearts //Seminars in cell & developmental biology. – Academic Press, 2016. – Vol. 55. – P. 22-30.
11. Митрофанова Л. Б. и др. Телоциты в сино-атриальном узле человека. Морфологическое доказательство пейсмекерной активности клеток и возможности проводить электрический импульс //Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 9 - №149. – С. 42–49.
12. Mitrofanova L. B. et al. Telocytes in the human sinoatrial node //Journal of cellular and molecular medicine. – 2018. – Vol. 22. – №. 1. – P. 521-532.
13. Cretoiu D. et al. Human cardiac telocytes: 3D imaging by FIB-SEM tomography //Journal of cellular and molecular medicine. – 2014. – Vol. 18. – №. 11. – P. 2157-2164.
14. Gherghiceanu M., Popescu L. M. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images //Journal of cellular and molecular medicine. – 2010. – Vol. 14. – №. 4. – P. 871-877.
15. Kostin S., Popescu L. M. A distinct type of cell in myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLCs) //Journal of cellular and molecular medicine. – 2009. – Vol. 13. – №. 2. – P. 295-308.
16. Popescu L. M. et al. Insights into the interstitium of ventricular myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLC) //Journal of cellular and molecular medicine. – 2006. – Vol. 10. – №. 2. – P. 429-458.
17. Iancu C. B. et al. Myocardial telocyte-like cells: A review including new evidence //Cells Tissues Organs. – 2018. – Vol. 206. – №. 1-2. – P. 16-25.
18. Mandache E. et al. Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodelling //Journal of cellular and molecular medicine. – 2010. – Vol. 14. – №. 12. – P. 2739-2747.

19. Zhao B. et al. Cardiac telocytes were decreased during myocardial infarction and their therapeutic effects for ischaemic heart in rat //Journal of cellular and molecular medicine. – 2013. – Vol. 17. – №. 1. – P. 123-133.
20. Manole C. G. et al. Experimental acute myocardial infarction: telocytes involvement in neo-angiogenesis //Journal of cellular and molecular medicine. – 2011. – Vol. 15. – №. 11. – P. 2284-2296.
21. Cismasiu V. B., Popescu L. M. Telocytes transfer extracellular vesicles loaded with micro RNA s to stem cells //Journal of cellular and molecular medicine. – 2015. – Vol. 19. – №. 2. – P. 351-358.
22. Suci L., Nicolescu M. I., Popescu L. M. Cardiac telocytes: serial dynamic images in cell culture //Journal of cellular and molecular medicine. – 2010. – Vol. 14. – №. 11. – P. 2687-2692.
23. Ja K. P. M. M. et al. iPSC-derived human cardiac progenitor cells improve ventricular remodelling via angiogenesis and interstitial networking of infarcted myocardium //Journal of cellular and molecular medicine. – 2016. – Vol. 20. – №. 2. – P. 323-332.
24. Galrinho RD, Manole CG, Vinereanu D. Telocytes—a Hope for Cardiac Repair after Myocardial Infarction //Maedica. – 2016. – Vol. 11. – №. 4. – P. 325-329.
25. Manetti M. et al. A loss of telocytes accompanies fibrosis of multiple organs in systemic sclerosis //Journal of cellular and molecular medicine. – 2014. – Vol. 18. – №. 2. – P. 253-262.
26. Митрофанова Л. Б. и др. Морфологическое исследование телоцитов в левом предсердии у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий //Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 7. - С. 53-62.
27. Richter M., Kostin S. The failing human heart is characterized by decreased numbers of telocytes as result of apoptosis and altered extracellular matrix composition //Journal of cellular and molecular medicine. – 2015. – Vol. 19. – №. 11. – P. 2597-2606.

28. Gawad S. K. M. A. et al. Histological and immunohistochemical study of telocytes in the heart of male albino rats in different age groups //The Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty, Girls. – 2020. – Vol. 4. – №. 3. – P. 373-382.
29. Popescu B. O. et al. Telocytes in meninges and choroid plexus //Neuroscience letters. – 2012. – Vol. 516. – №. 2. – P. 265-269.
30. Митрофанова Л. Б. и др. Морфологическое исследование телочитов в различных отделах нормального головного мозга взрослого человека //Medline. ru. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т. 19. – №. 1. – С. 281-306.
31. Pataskar A. et al. NeuroD1 reprograms chromatin and transcription factor landscapes to induce the neuronal program //The EMBO journal. – 2016. – Vol. 35. – №. 1. – P. 24-45.
32. Ozdemir-Kaynak E., Qutub A. A., Yesil-Celiktas O. Advances in glioblastoma multiforme treatment: new models for nanoparticle therapy //Frontiers in physiology. – 2018. – Vol. 9. – P. 170.
33. Mitrofanova L. et al. Morphological and immunophenotypic characterization of perivascular interstitial cells in human glioma: Telocytes, pericytes, and mixed immunophenotypes //Oncotarget. – 2020. – Vol. 11. – №. 4. – P. 322-346.
34. Hirota S. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors //Science. – 1998. – Vol. 279. – №. 5350. – P. 577-580.
35. Heinrich M. C. et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors //Science. – 2003. – Vol. 299. – №. 5607. – P. 708-710.
36. Frolov A. et al. Imatinib and Nilotinib increase glioblastoma cell invasion via Abl-independent stimulation of p130Cas and FAK signalling //Scientific reports. – 2016. – Vol. 6. – №. 1. – P. 1-12.
37. De Witt Hamer P. C. Small molecule kinase inhibitors in glioblastoma: a systematic review of clinical studies //Neuro-oncology. – 2010. – Vol. 12. – №. 3. – P. 304-316.

38. Wen P. Y. et al. Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08 //Clinical Cancer Research. – 2006. – Vol. 12. – №. 16. – P. 4899-4907.
39. Soni V. S., Yanagihara T. K. Tumor treating fields in the management of Glioblastoma: opportunities for advanced imaging //Cancer Imaging. – 2019. – Vol. 19. – №. 1. – P. 76.
40. Kirson E. D. et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields //Cancer research. – 2004. – Vol. 64. – №. 9. – P. 3288-3295.
41. Kirson E. D. et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – Vol. 104. – №. 24. – P. 10152-10157.
42. Rehman A. A., Elmore K. B., Mattei T. A. The effects of alternating electric fields in glioblastoma: current evidence on therapeutic mechanisms and clinical outcomes //Neurosurgical focus. – 2015. – Vol. 38. – №. 3. – P. E14.
43. Topfer L. A., Farrah K. Alternating electric fields (“tumour-treating fields”) for the treatment of glioblastoma //CADTH Issues in Emerging Health Technologies. – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018. P.165.
44. Salvador E, Kessler A, Hoermann J, Domroese D, Schaeffer C. et al. Tumor treating fields effects on the blood-brain barrier in vitro and in vivo. //Journal of Clinical Oncology — 2020. – Vol. 38. – №.15suppl. – P. 2551.