

УДК 57.089:616.1

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КАРДИОЛОГИИ

© 2019 г. С. В. Яргин\*

Российский университет дружбы народов, Москва, 117198 Россия

\*E-mail: sjargin@mail.ru

Поступила в редакцию 19.03.2019 г.

После доработки 22.03.2019 г.

Принята к публикации 22.03.2019 г.

**Ключевые слова:** стволовые клетки, клеточная терапия, клеточная дифференцировка, кардиология

**DOI:** 10.1134/S0041377119060099

Стволовые клетки (СК) и клеточная терапия широко обсуждаются в профессиональной литературе последнего времени. Во многих публикациях используются такие термины как “антивозрастная стратегия”, “омоложение тканей и всего организма” (Lau et al., 2019; Neves et al., 2017). Обсуждается дифференцировка потомства СК в направлении специализированных клеточных популяций, замещение клеток с функциональными нарушениями, стареющих и поврежденных. Как отмечалось ранее (Яргин, 2010), дифференцировка СК в направлении окружающих тканей не находит подтверждения при внематочной беременности, хотя в раннем эмбриональном развитии многие клетки проходят мультипотентные стадии (Воротеляк и др., 2019). Имплантация эмбриональных СК может привести к образованию тератомы (Blum, Benvenisty, 2009). Из общей патологии известно, что очаговое размножение клеток ведет к росту узелка, а не к внедрению отдельных клеток в окружающие тканевые структуры.

В этом письме речь идет об использовании СК в кардиологии; использование СК в других разделах медицины обсуждалось ранее (Яргин, 2010; Jargin, 2010). Применение клеточной терапии в кардиологии находится на начальном этапе (Bardelli, Moccetti, 2017). С начала 2000-х гг., появился ряд публикаций об успешной регенерации после моделированного инфаркта миокарда (ИМ) у грызунов с помощью имплантации СК костномозгового или иного происхождения. Делались попытки внедрить методику в клинику. Однако положительная динамика у больных после ИМ оказалась сомнительной или отсутствовала (Editorial, 2017). В частности, системное или внутрисердечное введение СК из жировой ткани не обладало терапевтическим действием и сопро-

вождалось побочными эффектами (Toyserkani et al., 2017). Проблема низкой выживаемости экзогенных СК остается неразрешенной (Маслов и др., 2013; Tang et al., 2018). Данные в пользу участия СК в регенерации миокарда расцениваются как неубедительные. По-видимому, СК не участвуют в репопуляции миокарда взрослого человека (Байдюк и др., 2015; Editorial, 2017; Chien et al., 2019). В связи с этим обсуждается паракринное воздействие экзогенных СК на миокард со стимуляцией ангиогенеза и усилением васкуляризации зоны ишемии (Маслов и др., 2013; Mykhaylichenko et al., 2016). Польза от предполагаемого разрастания микрососудов вызывает сомнение, поскольку ишемия обычно вызывается нарушением кровотока по крупным сосудам эпикарда. Ослаблению ишемии могли бы способствовать коллатерали, но не местное усиление микроциркуляции (Nagy et al., 2003).

Аллогенная трансплантация связана с риском инфекционных и иммунологических осложнений (Tasso, Pennesi, 2009). В связи с этим, большое значение имеет исходный материал для получения клеток, очистка от иммуногенных примесей и вирусологическая безопасность. Сообщалось о нарушениях коронарного кровообращения и микроинфарктах после интракоронарного введения аллогенных клеток в эксперименте (Houtgraaf et al., 2013). В работах Кириллова с коллегами (2007) и Фатхудинова с коллегами (2010) для интракоронарного введения больным дилатационной кардиомиопатией использовались клетки, получаемые из плодов человека 18–20 нед. гестации.

В статье Фатхудинова и с коллегами (2010) дается ссылка на статью из литературы (Ryan et al., 2005) и утверждается, что эти клетки являются иммунопри- велигированными и не несут на своей поверхности

главного комплекса гистосовместимости 2 типа. Однако в цитируемой работе (Ryan et al., 2005) формулировка иная: мезенхимные СК гипоиimmunогенны, часто не несут главного комплекса гистосовместимости 2 типа. В тех же статьях со ссылкой на другую работу (Makino et al., 1999) утверждается, что миобласты и мультипотентные стромальные клетки не несут на своей поверхности продуктов генов гистосовместимости II класса. Однако в самой публикации (Makino et al., 1999) антигены гистосовместимости не упоминаются. Кириллов с соавторами (2007), ссылаясь на литературу (Nadal-Ginard, Fuster, 2007), пишет, что “трансплантация миобластов и мультипотентных стромальных клеток, которые могут замещать поврежденные кардиомиоциты... может быть целесообразной”. Однако в цитируемой работе (Nadal-Ginard, Fuster, 2007) ничего не сказано о замещении поврежденных кардиомиоцитов и дана рекомендация запретить новые клинические испытания до получения информации, необходимой для адекватной оценки имеющихся результатов.

Что касается аутотрансплантации СК, то эта процедура фактически представляет собой аутогемотерапию с введением клеточных фракций собственной крови или костного мозга пациента. Речь идет о давно известных процедурах, применяющихся для восстановления популяции кроветворных клеток после иммуносупрессивной или цитостатической терапии. Соответственно меняется терминология: химиотерапию гематологических заболеваний или рассеянного склероза с последующей аутогемотрансфузией (введением клеточных фракций типа лейкоконцентрата) называют аутологичной трансплантацией СК (Рабинович, 2011).

Как отмечалось выше, механизмы лечебного действия СК малопонятны теоретически. Предлагаются альтернативные механизмы: иммуномодуляция, паракринные эффекты (с образованием медиаторов, противодействующих воспалению, апоптозу, фиброзу, обладающих ангиогенным и митогенным действием), активация клеток-предшественников из микроокружения (Neves et al., 2017). Выдвигалась гипотеза, согласно которой имплантированные клетки посредством паракринных факторов активируют собственные СК (Курсова и др., 2017), что, однако, противоречит принципу контактного торможения. Высказывались предположения, что СК вырабатывают антивозрастные факторы (Ullah, Sun, 2018). Следует отметить, что априори нет оснований предполагать наличие развитых паракринных функций у морфологически примитивных СК. Биологическим предназначением СК является митоз, а не синтез цитокинов. Если клеточные суспензии обладают специфическим дей-

ствием, то более выраженного эффекта можно было бы ожидать от зрелых клеток с требуемыми характеристиками. Во всяком случае, эксперименты со зрелыми клетками были бы проще и дешевле. Для исследования паракринных эффектов можно использовать бесклеточный материал после культивирования клеток (кондиционное среде). При этом возможна более точная дозировка, чем при имплантации клеток, что бы под ней ни подразумевалось (Terzic, Behfar, 2017).

В заключение отметим, что СК и клеточная терапия требуют исследований высокого качественного уровня, свободных от конфликта интересов. Изучение зрелых клеток и бесклеточного материала, имитирующего паракринные эффекты клеточной терапии, представляется не менее перспективным. Имеется мнение, что методы клеточной терапии с недоказанной клинической эффективностью не должны применяться для лечения кардиологических больных; использование подобных методов рассматривается как необоснованная трата средств (Editorial, 2017; Chien et al., 2019). Часть больных сами оплачивают клеточную терапию; однако ценный опыт нередко оказывается потерянным для науки, поскольку исследователи с конфликтом интересов склонны переоценивать положительные результаты (если таковые имеются) и недооценивать побочные эффекты. Против запрещающих мер можно услышать возражение, что тяжелых больных лишают последней надежды. Очевидно, что методы лечения без доказанной эффективности должны применяться бесплатно в рамках научных исследований, свободных от конфликта интересов. Эксперименты на животных также должны выполняться добросовестными исследователями. И, наконец, следует подчеркнуть, что плацебо-терапия может быть клинически и этически оправданной, но это не значит, что в научной литературе можно публиковать необъективные материалы (Jargin, 2019; Toyserkani et al., 2017).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Байдюк Е.В., Гудкова А.Я., Сакута Г.А., Семернин Е.Н., Степанов А.В., Кудрявцев Б.Н. 2015. Стволовые клетки не играют существенной роли в репопуляции миоцитов сердца взрослого человека. Цитология. 57(12) : 885–892. (Baidyuk E.V., Gudkova A.Y., Sakuta G.A., Semernin E.N., Stepanov A.V., Kudryavtsev B.N. 2015. Stem cells play no considerable role in cardiomyocyte repopulation of adult human heart. Cell Tis. Biol. (Tsitologiya). 57(12) : 885–892.)
- Воротеляк Е.А., Васильев А.В., Терских В.В. 2019. Проблема дефиниции стволовой клетки. Цитология. 61(1) : 3–15. (Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Terskikh V.V. 2019. The

- problem of stem cell definition. *Cell Tiss. Biol. (Tsitologiya)*. 61(1) : 3–15.)
- Кириллов А.М., Фатхудинов Т.Х., Дьячков А.В., Коротеев А.В., Гольдштейн Д.В., Бочков Н.П.* 2007. Трансплантации аллогенных клеток при лечении пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Клеточные технологии в биологии и медицине. 144(4) : 226–230. (*Kirillov A.M., Fatkhudinov T.Kh., Dyachkov A.V., Koroteev A.V., Goldshtein D.V., Bochkov N.P.* 2007. Transplantation of allogenic cells in the therapy of patients with dilated cardiomyopathy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 144(4) : 635–639.)
- Курсова Л.В., Коноплянников А.Г., Коноплянников М.А., Кальсина С.Ш., Иванова И.Н.* 2017. Кардиомиобласты, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, в комплексном лечении лучевых повреждений сердца. Радиационная биология. Радиоэкология. 57(1) : 5–11. (*Kursova L.V., Konoplyannikov A.G., Konoplyannikov M.A., Kalsina S.S., Ivanova I.N.* 2017. Cardiomyoblasts produced from mesenchymal stem cells in complex therapy of heart radiation damage. *Radiats. Biol. Radioecol.* 57(1) : 5–11.)
- Маслов Л.Н., Подоксенов Ю.К., Портниченко А.Г., Наумова А.В.* 2013. Гипоксическое прекондиционирование стволовых клеток как новый подход к повышению эффективности клеточной терапии инфаркта миокарда. Вестник РАМН. 68(12) : 16–25. (*Maslov L.N., Podoksenov Yu.K., Portnichenko A.G., Naumova A.V.* 2013. Hypoxic preconditioning of stem cells as a new approach to increase the efficacy of cell therapy for myocardial infarction. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 68(12) : 16–25.)
- Рабинович В.И.* 2011. Организация и технологическое обеспечение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. СПб.: Балтийский мед. обр. центр. 50 с. (*Rabinovich V.I.* 2011. Organization and technical support of the autologous hematopoietic stem cell transplantation. Saint Petersburg: Baltic Med. Educational Center. 50 p.)
- Фатхудинов Т.Х., Дьячков А.В., Коротеев А.В., Гольдштейн Д.В., Бочков Н.П.* 2010. Безопасность и эффективность трансплантации аллогенных мультипотентных стромальных клеток при хирургическом лечении дилатационной кардиомиопатии. Клеточные технологии в биологии и медицине. 149(1) : 10–16. (*Fatkhudinov T.Kh., D'yachkov A.V., Koroteyev A.V., Goldstein D.V., Bochkov N.P.* 2010. Safety and efficiency of transplantation of allogenic multipotent stromal cells in surgical treatment of dilated cardiomyopathy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 149(1) : 119–224.)
- Яргин С.В.* 2010. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу. Цитология. 52(11) : 918–920. (*Jargin S.V.* 2010. Stem cells and cell therapy: on the eve of scientific approach. *Cell Tiss. Biol. (Tsitologiya)*. 52(11) : 918–920.)
- Bardelli S., Moccetti M.* 2017. Stem and progenitor cells in human cardiopulmonary development and regeneration. *Stem. Cells Int.* 2017 : 2653142.
- Blum B., Benvenisty N.* 2009. The tumorigenicity of diploid and aneuploid human pluripotent stem cells. *Cell Cycle.* 8 : 3822–3830.
- Chien K.R., Frisén J., Fritsche-Danielson R., Melton D.A., Murray C.E., Weissman I.L.* 2019. Regenerating the field of cardiovascular cell therapy. *Nat. Biotechnol.* 37 : 232–237.
- Editorial.* 2017. A futile cycle in cell therapy. Should a cell therapy for heart disease with scant evidence of efficacy continue to be tested in humans? *Nat. Biotechnol.* 35 : 291.
- Houtgraaf J.H., de Jong R., Kazemi K. et al.* 2013. Intracoronary infusion of allogeneic mesenchymal precursor cells directly after experimental acute myocardial infarction reduces infarct size, abrogates adverse remodeling, and improves cardiac function. *Circ. Res.* 113 : 153–166.
- Jargin S.V.* 2010. Stem cells and cell therapy. *Cardiology.* 117 : 198.
- Jargin S.V.* 2019. Stem cells and cell therapies in cardiology. *Int. J. Cardiol. Res.* 2 : 10–12.
- Lau A., Kennedy B.K., Kirkland J.L., Tullius S.G.* 2019. Mixing old and young: Enhancing rejuvenation and accelerating aging. *J. Clin. Invest.* 129 : 4–11.
- Makino S., Fukuda K., Miyoshi S. et al.* 1999. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro*. *J. Clin. Invest.* 103 : 697–705.
- Mykhaylichenko V.Y., Kubyshkin A.V., Samarin S.A., Fomochkina I.I., Anisimova L.V.* 2016. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiol.* 23 : 95–104.
- Nadal-Ginard B., Fuster V.* 2007. Myocardial cell therapy at the crossroads. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 4 : 1.
- Nagy J.A., Dvorak A.M., Dvorak H.F.* 2003. VEGF-A(164/165) and PlGF: Roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 13 : 169–175.
- Neves J., Sousa-Victor P., Jasper H.* 2017. Rejuvenating strategies for stem cell-based therapies in aging. *Cell Stem Cell.* 20 : 161–175.
- Ryan J.M., Barry F.P., Murphy J.M., Mahon B.P.* 2005. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J. Inflamm. (Lond).* 2 : 8.
- Tang J.N., Cores J., Huang K., Cui X.L., Luo L., Zhang J.Y., Li T.S., Qian L., Cheng K.* 2018. Concise review: Is cardiac cell therapy dead? Embarrassing trial outcomes and new directions for the future. *Stem Cells Transl. Med.* 7 : 354–359.
- Tasso R., Pennesi G.* 2009. When stem cells meet immunoregulation. *Int. Immunopharmacol.* 9 : 596–598.
- Terzic A., Behfar A.* 2017. Posology for regenerative therapy. *Circ. Res.* 121 : 1213–1215.
- Toyserkani N.M., Jørgensen M.G., Tabatabaeifar S., Jensen C.H., Sheikh S.P., Sørensen J.A.* 2017. Concise review: A safety assessment of adipose-derived cell therapy in clinical trials: A systematic review of reported adverse events. *Stem Cells Transl. Med.* 6 : 1786–1794.
- Ullah M., Sun Z.* 2018. Stem cells and anti-aging genes: Double-edged sword-do the same job of life extension. *Stem Cell Res. Ther.* 9 : 3.

**SOME ASPECTS OF THE STEM CELL USE IN CARDIOLOGY****S. V. Jargin\****Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198 Russia**\*e-mail: sjargin@mail.ru*

Last time, numerous publications on stem cells and cell therapies have appeared. Discussed topics include differentiation of exogenous stem cells into various cell types, replacement of senescent and damaged cells. Certain studies reported that implanted cells improve regeneration of animal hearts after an experimental myocardial infarction. The cell therapies were translated to the clinic. However, effectiveness in human studies has been ambiguous or absent. Apparently, implanted cells were not forming new cardiac tissue. Alternative action mechanisms have been proposed: immunomodulating, paracrine and anti-aging. However, there are no reasons to assume that special functions would be more developed in progenitors than in differentiated cells. In conclusion, therapeutic methods with unproven effects should be tested by high quality research protected from conflicts of interest. Stem cells seem to be a promising field of research. Studies of more differentiated cells and cell-free products mimicking paracrine effects of cell-based therapies are promising as well.

**Keywords:** stem cells, cell therapy, cell differentiation, cardiology