

Клинические исследования клеточной терапии повреждений миокарда

Для корреспонденции:

Максим Витальевич Солопов,
mxsolopov@yandex.ru

Поступила в редакцию
4 октября 2021 г. Исправлена
13 декабря 2021 г. Принята
к печати 20 декабря 2021 г.

Цитировать: Попандопуло А.Г.,
Солопов М.В., Турчин В.В.,
Буше В.В. Клинические исследова-
ния клеточной терапии поврежде-
ний миокарда.

*Патология кровообращения
и кардиохирургия.* 2022;26(2):17-29.
<https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2022-2-17-29>

Финансирование

Исследование не имело
спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

ORCID ID

А.Г. Попандопуло,
[https://orcid.org/
0000-0001-9755-1869](https://orcid.org/0000-0001-9755-1869)
М.В. Солопов,
[https://orcid.org/
0000-0001-7053-4428](https://orcid.org/0000-0001-7053-4428)
В.В. Турчин,
[https://orcid.org/
0000-0002-6461-4904](https://orcid.org/0000-0002-6461-4904)
В.В. Буше,
[https://orcid.org/
0000-0001-5253-3261](https://orcid.org/0000-0001-5253-3261)

© Попандопуло А.Г., Солопов М.В.,
Турчин В.В., Буше В.В., 2022



А.Г. Попандопуло, М.В. Солопов, В.В. Турчин, В.В. Буше

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака
Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк

Аннотация

Высокая смертность от сердечных заболеваний требует разработки новых терапевтических подходов. Традиционные методы лечения могут обеспечить компенсирующий эффект, улучшить качество жизни пациента, но не устранить потерю миокарда. Доклинические исследования свидетельствуют, что трансплантация стволовых и прогениторных клеток способна стимулировать регенерацию сердечной ткани.

В обзоре рассматриваются клинические исследования терапии повреждений миокарда с использованием региональных стволовых клеток, прогениторных клеток и клеток, дифференцированных из эмбриональных стволовых клеток/индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Результаты этих работ подтвердили безопасность и доступность клеточной терапии повреждений миокарда. Однако недостаточная изученность механизмов действия трансплантируемых клеток на миокард и быстрое разворачивание клинических исследований, инициированных успехами доклинических испытаний, позволили наблюдать в лучшем случае лишь умеренный терапевтический эффект. В исследованиях с использованием региональных стволовых клеток не удалось достоверно подтвердить их способность дифференцироваться в кардиомиоциты и интегрироваться в миокард, а наблюдаемые улучшения работы сердца связывают с паракринной передачей сигналов. Для восстановления утраченного миокарда более подходящими являются кардиальные производные эмбриональных стволовых клеток/индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, но так как количество клинических испытаний с этими типами клеток пока невелико, требуются дополнительные исследования для подтверждения их безопасности и эффективности.

При разработке дизайна будущих клинических испытаний клеточной терапии необходимо строго учитывать механизм действия клеток, патофизиологию заболевания и подбирать оптимальный набор конечных точек. Необходимо развивать персонализированную клеточную терапию, которая предполагает выбор источника клеток и пути введения на основе индивидуальных характеристик пациента. Рост числа клинических исследований и активное изучение механизмов действия трансплантируемых клеток на поврежденный миокард позволяют предполагать, что данный тип клеточной терапии может в ближайшем будущем войти в клиническую практику.

Ключевые слова: кардиальные производные эмбриональных стволовых клеток/индуцированных плюрипотентных стволовых клеток; клеточная терапия; клиническое испытание; миокард; региональные стволовые клетки

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечные заболевания сохраняют первое место среди причин смертности и составляют 16 % суммарного числа случаев смерти в мире. Лечение фармацевтическими препаратами обеспечивает компенсирующий эффект или умеренно модифицирует заболевание [1]. Хирургическое вмешательство улучшает качество жизни пациента, но не устраняет наиболее частую причину патологий — потерю сократительного миокарда. В тяжелых случаях применяют трансплантацию донорского сердца. Однако высокая заболеваемость и ограниченная доступность донорских органов делают этот вариант нереалистичным для большинства больных. Недостатки и ограничения применяемых методов стимулируют разработку новых подходов лечения сердечных заболеваний.

До недавнего времени считалось, что сердце человека не может восстанавливать утраченные кардиомиоциты. Эта точка зрения изменилась после открытия естественного обновления кардиомиоцитов: около 1 % клеток взрослого сердца обновляется в течение года в 20 лет и 0,3 % — в 75 лет [2]. Однако этот процесс не способен справиться с массивным поражением сердечной ткани, например, при инфаркте миокарда. Стимулированного восстановления сердечных функций можно достичь введением клеток с кардиотерапевтическим потенциалом. Согласно доклиническим исследованиям, клеточная терапия с использованием региональных стволовых клеток и кардиальных производных плюрипотентных клеток способна стимулировать репарацию миокарда [3]. Хотя общепринятых протоколов клеточной терапии, направленной на восстановление миокарда, пока нет, активно ведутся клинические испытания по их разработке [4]. Согласно завершенным исследованиям, во многих случаях, несмотря на безопасность клеточной терапии, ее эффект был умеренным или отсутствовал. По нашему мнению, это связано с недостаточным пониманием механизмов действия вводимых клеток и быстрым, плохо спланированным развертыванием клинических исследований, инициированным обнадеживающими результатами доклинических испытаний.

Для анализа проблем клинических испытаний и определения перспектив развития клеточной терапии репарации миокарда в статье рассмотрены результаты исследований с использованием региональных стволовых клеток и прогениторных клеток, в том числе дифференцированных из эмбриональных стволовых клеток/индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.

Виды клеток в клинических исследованиях терапии поврежденного миокарда

Скелетные миобласты

В постнатальной мышце регенерация происходит за счет мышечных клеток-сателлитов — миобластов, из-за чего возникла идея использовать их для кардиомиопластики. Эти клетки привлекательны простотой выделения из аутологических биопсий мышц, высокой скоростью деления *in vitro*, устойчивостью к ишемическим состояниям и малым риском онкогенности [5]. Результаты первого клинического испытания клеточной терапии кардиомиопатии (КМП) ишемического происхождения скелетными миобластами опубликованы в 2001 г. [6]

На животных моделях ишемических и неишемических КМП продемонстрирована способность миобластов дифференцироваться в мышечные трубки, также наблюдались снижение фиброза и улучшение работы миокарда, ослабление ремоделирования желудочков [7]. В небольших клинических исследованиях после введения миобластов у пациентов улучшились фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (англ. New York Heart Association, NYHA), усилилось движение регионарной стенки [8].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании MAGIC (идентификатор ClinicalTrials.gov NCT00102128), которое считается крупнейшим клиническим испытанием скелетных миобластов в терапии тяжелой ишемической болезни сердца, интрамиокардиальная инъекция клеток не улучшила функцию ЛЖ через 6 мес. и 6 лет [9; 10]. У пациентов также возникала аритмия из-за отсутствия щелевых соединений, которые обеспечивали бы электромеханическую связь резидентных кардиомиоцитов с мышечными трубками, образованными из миобластов. Из-за неубедительных терапевтических эффектов и риска аритмии внимание исследователей к скелетным миобластам уменьшилось [11].

Мононуклеарные клетки костного мозга

Мононуклеарные клетки костного мозга (МККМ) — гетерогенная популяция клеток, основную долю которой составляют клетки гемопоэтического происхождения на разных стадиях созревания, включая гемопоэтические стволовые клетки — мультипотентные стволовые клетки, дающие начало клеткам крови миелоидного и лимфоидного ряда. Также важными компонентами МККМ

являются эндотелиальные прогениторные клетки и мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки. Клинические испытания проводили как с МККМ, так и с отдельными фракциями.

Результаты ранних исследований при остром инфаркте миокарда [12; 13] свидетельствовали об улучшении ФВ ЛЖ и уменьшении зоны инфаркта после внутрикоронарной инфузии МККМ. Однако в последующих испытаниях эти эффекты не подтвердились [14; 15].

МККМ также исследовали в терапии КМП ишемического происхождения. Испытания этих клеток при лечении дилатационной КМП не дали обнадеживающих результатов: достигли незначительного улучшения ФВ ЛЖ, но функциональное состояние пациентов не изменилось [16]. Метаанализ исследований терапии при ишемической КМП [17] показал улучшение ФВ ЛЖ в среднем на 4,33 %, снижение конечного систолического и конечного диастолического объемов. К 2025 г. ожидается завершение III фазы клинического исследования REPEAT (идентификатор ClinicalTrials.gov NCT01693042), в котором оценивают однократную и многократную инфузии МККМ 676 пациентам с ишемической КМП. Возможно, результаты позволят определить целесообразность применения МККМ у этой когорты больных.

В клинических испытаниях с использованием гемопоэтических стволовых клеток (CD34⁺-клеток) не выявили улучшения сердечных функций [18]. Эндотелиальные прогениторные клетки — производные гемопоэтических стволовых клеток, которые экспрессируют поверхностные маркеры CD34 и CD133. Ученые предположили, что эти клетки могут способствовать ангиогенезу. В ранних исследованиях I/II фазы сообщали о благоприятных эффектах трансплантации CD34⁺/CD133⁺-клеток на улучшение функций сердца: повышении ФВ ЛЖ, улучшении перфузии миокарда и продолжительности физической нагрузки, снижении частоты приступов стенокардии [19–21]. Однако при долгосрочных испытаниях II/III фазы у пациентов не обнаружили улучшений сердечных функций и общих симптомов через несколько лет после начала терапии [22; 23].

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) — клетки фибробластоподобной формы, которые идентифицируют по адгезии к пластику, экспрессии клеточных маркеров CD73, CD90 и CD105, а также способности дифференцироваться в адипоциты, хондроциты и остеобласты в условиях культивирования *in vitro* [24]. ММСК вы-

деляют из костного мозга, жировой ткани, пуповинной крови, пульпы зуба и многих других источников. Они секретируют широкий спектр проангиогенных и антиапоптотических факторов, которые стимулируют активацию эндогенных путей восстановления сердца [25]. Клетки обладают иммуномодулирующим действием и низким уровнем экспрессии молекулы главного комплекса гистосовместимости II [26]. Благодаря своим свойствам подходят для аллогенной трансплантации.

Результаты клинического испытания препарата Prochymal, главным компонентом которого являются аллогенные ММСК, при остром инфаркте миокарда свидетельствуют о безопасности и уменьшении количества эпизодов желудочковой тахикардии, повышении ФВ ЛЖ [27]. В скором времени ожидается завершение II фазы этого испытания на 220 пациентах (идентификатор ClinicalTrials.gov NCT00877903).

В клиническом исследовании I/II фазы POSEIDON оценивали терапию аутологичными и аллогенными ММСК у пациентов с ишемической КМП [28]. Положительный эффект на ремоделирование ЛЖ выявили в обеих группах, но снижение конечного диастолического объема ЛЖ было более значительным только в аллогенной группе, что связывают с лучшей активностью ММСК молодых здоровых доноров. Преимущества аллогенной трансплантации ММСК также наблюдали у больных дилатационной КМП в исследовании POSEIDON-DCM [29].

Исследование 116 пациентов с острым инфарктом миокарда, которым интракоронарно вводили ММСК, полученные из пуповины, свидетельствует об уменьшении размеров рубца и среднем увеличении ФВ ЛЖ на 7,8 % [30]. В исследовании RIMECARD [31] больным сердечной недостаточностью вводили аллогенные ММСК, выделенные из пуповины. После 12 мес. наблюдения состояние пациентов улучшилось по классификатору NYHA и по результатам Миннесотского опросника для больных сердечной недостаточностью (англ. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), ФВ ЛЖ увеличилась на 7 %.

Отдельные субпопуляции ММСК также исследуют в клинических испытаниях. ММСК костного мозга, положительные по маркерам Stro-1 и Stro-3, демонстрируют скорость удвоения и секрецию паракринных факторов выше в сравнении с цельной фракцией [32]. Трансэндокардиальную инъекцию этих клеток 537 пациентам с хронической сердечной недостаточностью на поздних стадиях исследовали в клиническом испытании III фазы DREAM-HF (идентификатор ClinicalTrials.gov NCT02032004). По предварительным результатам, уменьшения частоты повторных несмертельных декомпенсированных

сердечных приступов (основной конечной точки) не наблюдали. Однако отметили снижение смертности на 60 % в подгруппе из 206 пациентов с сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA.

Прогениторные клетки сердца

Взрослое сердце содержит пул региональных стволовых клеток. Они экспрессируют маркер Oct-4 и локализуются в зонах, не подверженных ритмическим сокращениям (область предсердий и верхушки сердца). Отношение этих клеток к другим клеткам сердца составляет 1:30000 [33]; из них образуется ряд прогениторных клеток сердца (ПКС), которые экспрессируют в разной степени такие маркеры, как c-kit, Sca-1, MRD-1, Islet-1 и другие, и способны дифференцироваться в кардиомиоциты (показано на моделях мыши и крысы), эндотелиальные и гладкомышечные клетки. ПКС обеспечивают постнатальное обновление сердечных тканей [34].

Наибольшее количество исследований проводятся с использованием c-kit⁺ ПКС [35]. Также прогениторные клетки экспрессируют GATA4, CD31, Nkx2.5, Sca-1, CD105, Mef2c, ABCG2. До недавнего времени считалось, что c-kit⁺ ПКС обладают высоким кардиомиогенным потенциалом. Но после обнаружения фальсифицированных данных и проведения дополнительных исследований оказалось, что из этих клеток дифференцируется менее 0,01 % новообразованных кардиомиоцитов [36]. Согласно современным представлениям, c-kit⁺ ПКС рассматриваются как предшественники фибробластов, эндотелиальных и муральных клеток [37; 38]. Их терапевтический эффект возможен за счет высвобождения везикул с регуляторными микроРНК, способных инициировать регенеративную программу в зрелых кардиомиоцитах: дедифференцировку, пролиферацию и редифференцировку [39].

Метаанализ 80 исследований c-kit⁺ ПКС-терапии на животной модели острого инфаркта миокарда продемонстрировал увеличение ФВ ЛЖ примерно на 11 % по сравнению с группой плацебо. Улучшение ФВ ЛЖ было более выраженным на моделях мелких животных по сравнению с крупными (~12 против ~5 %) [40].

Первые клинические испытания c-kit⁺ ПКС проводили на пациентах с ишемической КМП в исследовании I фазы SCPIO [41]. У 14 больных после терапии наблюдали увеличение ФВ ЛЖ на 8,2 %. У 7 контрольных пациентов улучшения не было. Через 4 мес. после трансплантации ФВ ЛЖ увеличилась с 27,5 до 35,1 %, через год — до 41,2 %; размер

инфаркта уменьшился на 22,7 % через 4 мес. и на 30,2 % через год.

Среди ПКС для клеточной терапии большой интерес представляют клетки кардиосфер, обладающие более высокой секреторной активностью в сравнении с c-kit⁺ ПКС [42]. Это гетерогенная популяция мультипотентных фибробластоподобных клеток, получаемых из эксплантатов сердца и экспрессирующих маркеры c-kit, KDR, GATA4, CD34, Nkx2.5, Sca-1, ABCG2 [43]. Внутрикoronарное введение клеток кардиосфер пациентам с ишемической КМП способствовало уменьшению размера инфаркта, увеличению количества жизнеспособного миокарда, улучшению региональной сократимости и систолическому утолщению стенки без улучшения ФВ ЛЖ [44]. В клиническом исследовании II фазы PERSEUS через 3 мес. после инфузии клеток кардиосфер ФВ ЛЖ повысилась в экспериментальной группе на 6,4 %, в контрольной — на 1,3 %; улучшение работы сердца сохранялось спустя 1 год после начала терапии [45]. Кардиосферные клетки продолжают исследовать в терапии дилатационной кардиомиопатии [46].

Дифференцированные производные эмбриональных стволовых клеток

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) — плюрипотентные клетки внутренней клеточной массы бластоцисты, способные дифференцироваться в клетки трех зародышевых листков: эндодермы, мезодермы и эктодермы. Использование ЭСК в терапии заболеваний сердца особенно привлекательно, так как доказано получение из них функциональных кардиомиоцитов [47]. Результаты доклинических исследований на крупных животных свидетельствуют о приживаемости кардиомиоцитов, дифференцированных из ЭСК [46; 48]. Тем не менее использование этих клеток несет проблемы и риски: необходимость иммуносупрессии для минимизации отторжения трансплантата, онкогенность и, особенно остро, аритмогенез [49]. Этот эффект не проявлялся на мелких животных, у которых частота сердечных сокращений составляет 250–600 уд./мин, но впервые обнаружен у приматов с частотой сердечных сокращений 120–150 уд./мин. У приматов аритмии протекали без серьезных нарушений гемодинамики и прекращались спустя 2–3 нед. после введения клеток, но в экспериментах на свиньях наблюдались летальные исходы [50]. Аритмии не отметили в исследовании, где использовали установленный к эпикарду фибриновый пластырь, заселенный кардиопрогениторными клетками, которые получили из ЭСК. Этот подход успешно применили в пока

единственном клиническом исследовании ESCORT на пациентах с сердечной недостаточностью [51]. ФВ ЛЖ увеличилась на 10 %, симптомы улучшились с III до I функционального класса по NYHA. В течение 5 лет наблюдений за первым пациентом не выявили осложнений, в том числе аритмий и опухолей. Вместе с тем использование ЭСК во многих странах имеет ряд этических и законодательных барьеров, что ограничивает их клиническое применение.

Дифференцированные производные индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

В 2007 г. японские ученые сообщили о получении плюрипотентных клеток из фибробластов человека путем ретровирусного введения транскрипционных факторов [52]. Эти клетки схожи с ЭСК по экспрессии маркеров, способности к дифференцировке и морфологии. Использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) предпочтительнее по сравнению с ЭСК, так как их получение путем репрограммирования не вызывает этических проблем и уменьшает риск иммунного ответа при аутологичном применении. Доклинические исследования трансплантации кардиомиоцитов, полученных из ИПСК, свидетельствуют об улучшении сердечной функции у приматов [53] и свиней [54]. Тем не менее данные клетки могут иметь геномную нестабильность из-за вариаций в родительских клетках или мутаций в процессе репрограммирования [55]. Также есть свидетельства иммуногенности ИПСК [56]. Для минимизации обнаруженных рисков разрабатывают новые, более безопасные протоколы получения этого вида клеток.

Первое клиническое испытание ИПСК для лечения больных ишемической КМП проводят в Японии на базе университетской больницы Осаки (идентификатор Japan Registry of Clinical Trials JRCT2053190081). Десяти пациентам будут трансплантировать клеточные пласты, каждый из которых содержит 100 млн кардиомиоцитов, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.

Проблемы клинических исследований

Результаты клинических исследований подтвердили безопасность и доступность клеточной терапии поврежденных миокарда в большинстве случаев (таблица). Метаанализы проведенных исследований свидетельствуют о небольших, но значимых улучшениях систолического объема и ФВ ЛЖ [57; 58]. По нашему мнению, умеренные клинические результаты связаны не с низкой эффективностью

действия трансплантированных клеток, а с недостаточным пониманием механизмов клеточной терапии и ошибками в планировании клинических исследований и интерпретации результатов.

Положительные эффекты, наблюдаемые в доклинических исследованиях на животных, не всегда реализовывались в клинических испытаниях, вероятно, по причине физиологических различий и, как следствие, неодинакового ответа на клеточную терапию. В будущих работах необходимо это учитывать. Целесообразно проводить пилотные исследования на мелких животных, а затем переходить к крупным, физиологически приближенным к человеку.

Не подтвердилось предположение, что региональные стволовые клетки способны приживаться в сердце и ремускуляризовать миокард. Для этого есть две причины: отсутствие или несущественный кардиомиогенный потенциал отдельных типов клеток [59–63] и неблагоприятные условия для приживания. Например, гипоксическая воспалительная среда после инфаркта не толерантна для выживания и терапевтического действия трансплантированных клеток [64]. Тем не менее в ряде исследований пациенты демонстрировали положительный ответ на клеточную терапию, что объясняется паракринным эффектом [65].

В клинических исследованиях действие клеточной терапии не всегда направляли на ключевое звено патогенеза заболевания. Например, в случае инфаркта миокарда клеточный препарат чаще всего вводили интракоронарно или системно, не рассчитывая на прицельное действие [14; 15]. В очаге инфаркта выделяют зону некроза и периинфарктную зону, которая включает ишемизированный и гибернирующий миокард. Ишемизированный миокард поврежден умеренно и не содержит мертвых клеток. При отсутствии обширного инфаркта и проведении стандартной терапии его сократимость может восстановиться в течение нескольких дней. В гибернирующем миокарде дисфункция возникает вследствие хронического снижения кровотока, достаточного, однако, для поддержания жизнеспособности клеток в состоянии пониженной метаболической активности. Функции гибернирующего миокарда восстанавливаются от нескольких недель до месяцев, из-за чего возрастает риск сердечной недостаточности и ишемической КМП. Поэтому адекватной мишенью для клеточной терапии является именно гибернирующий миокард [66]. Прицельную доставку клеточного препарата в него можно осуществить, например, интрамиокардиальным введением. L.L. Hucum Stone и соавт. продемонстрировали, что

Некоторые завершённые клинические испытания клеточной терапии поврежденного миокарда

Исследование	Количество пациентов, путь введения	Тип и источник клеток	Доза	Основные результаты
<i>Скелетные миобласты</i>				
MAGIC [9]	127, ИМК	Миобласты из биоптатов скелетных мышц	4×10^8 и 8×10^8	Отсутствие улучшения региональной или глобальной функции ЛЖ; аритмии
MARVEL [11]	23, ИМК	Миобласты из биоптатов скелетных мышц	4×10^8 и 8×10^8	Отсутствие улучшений в функции ЛЖ, умеренное улучшение в тесте 6-минутной ходьбы
<i>Мононуклеарные клетки костного мозга</i>				
TOPCARE-CHD [12]	121, ИК	Мононуклеарные клетки, выделенные из аспирата костного мозга	$1,75 \pm 1,04 \times 10^8$	Улучшение общей сердечной функции и сократимости, снижение натрийуретического пептида В-типа и смертности
STAR-heart [13]	191, ИК	CD34 ⁺ AC133 ⁺ CD45/CD14 ⁻ мононуклеарные клетки, выделенные из аспирата костного мозга	$6,6 \pm 3,3 \times 10^7$	Улучшение ФВ ЛЖ, функционального класса по NYHA и долгосрочной смертности; снижение преднагрузки ЛЖ, КСО и сокращение площади инфаркта
SWISS AMI [14]	192, ИК	Мононуклеарные клетки, выделенные из аспирата костного мозга	$1,53 \times 10^8$	Отсутствие улучшения функции ЛЖ через год после введения
BOOST-2 [15]	188, ИК	Мононуклеарные клетки, выделенные из аспирата костного мозга	$2,6 \times 10^9$	Улучшение ФВ ЛЖ на 1 % по сравнению с контрольной группой
PERFECT [23]	82, ИМК	CD133 ⁺ клетки, выделенные из аспирата костного мозга	$0,5 - 5 \times 10^6$	Уменьшение размера рубца, улучшение сегментарной перфузии миокарда без улучшения ФВ ЛЖ
<i>Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки</i>				
Hare J.M. и соавт. [27]	53, ВВ	Аллогенные ММСК, выделенные из костного мозга	$0,5 \times 10^6/\text{кг}$, $1,6 \times 10^6/\text{кг}$, $5 \times 10^6/\text{кг}$	Увеличение ФВ ЛЖ с последующим обратным ремоделированием, уменьшение количества эпизодов желудочковой тахикардии
POSEIDON [28]	30, ТЭК	Аутологичные и аллогенные ММСК, выделенные из костного мозга	20×10^6 , 100×10^6 , 200×10^6	Улучшение функций ЛЖ, уменьшение неблагоприятного ремоделирования и размера инфарктной зоны
RIMECARD [31]	30, ВВ	ММСК, выделенные из пуповины	$10^6/\text{кг}$	Улучшение ФВ ЛЖ без улучшения КСО и КДО ЛЖ
<i>Прогениторные клетки сердца</i>				
SCIPIO [41]	23, ИК	c-kit ⁺ прогениторные клетки сердца, выделенные из ушка правого предсердия	10^6	Улучшение глобальной и региональной функции ЛЖ, уменьшение размера инфаркта, увеличение массы жизнеспособного миокарда
CADUCEUS [44]	31, ИК	Кардиосферные клетки, выращенные из образцов биопсии эндомиокарда	от $12,5 \times 10^6$ до 25×10^6	Уменьшение размера инфаркта, увеличение массы жизнеспособного миокарда, улучшение региональной сократимости без улучшения ФВ ЛЖ
<i>Производные плюрипотентных стволовых клеток</i>				
ESCORT [51]	6, ЭК	Кардиопрогениторные клетки, полученные из эмбриональных стволовых клеток	$8,2 \times 10^6$	Улучшение показателей функционального класса по NYHA, теста 6-минутной ходьбы и движения стенки сердца

Примечание. ИМК — интрамиокардиально; ИК — интракоронарно; ВВ — внутривенно; ТЭК — трансэндокардиально; ЭК — эпикардиально; ЛЖ — левый желудочек; ФВ — фракция выброса; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

полиглактиновый пластырь с ММСК положительно влияет на гибернирующий миокард за счет усиления эндогенного биогенеза митохондрий [67].

Неоднородные результаты клинических испытаний клеточной терапии поврежденного миокарда указывают на необходимость развивать персонализированную медицину, которая должна разработать систему предикторов для определения больных, которые будут положительно реагировать на клеточную терапию [68; 69]. Подбор пациентов в исследование на основе нозологической единицы с учетом только стадийности и/или активности заболевания недостаточен, так как в зависимости от характеристик больного реакция на трансплантацию клеток будет индивидуальной. Пожилой возраст, сопутствующие патологии, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (гиперхолестеринемия, гипертония, курение) влияют не только на потенциал региональных стволовых клеток, но и на толерантность среды, в которую их пересаживают [70]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что клеточная терапия эффективнее действовала на пациентов молодого возраста и больных с исходно более низкой фракцией выброса левого желудочка [71].

Прогнозировать положительный ответ пациента на терапию можно методами молекулярной диагностики, например идентификацией отдельных белков в крови. Высокое исходное содержание IL-15, IL-5 и фактора стволовых клеток [72], а также высокочувствительного тропонина T [12] коррелировало с улучшением сердечной функции после введения МККМ пациентам, перенесшим инфаркт миокарда. Методом машинного обучения удалось идентифицировать 20 параметров для определения больных, которые положительно отреагируют на терапию инфаркта миокарда CD133⁺-клетками. Эти параметры включают дооперационные клинические данные, количество циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток, тромбоцитов, содержание фактора роста эндотелия сосудов, эритропоэтина и интерферон гамма-индуцированного белка 10 [23].

Одна из основных проблем клинических испытаний в кардиологии — относительно небольшие выборки испытуемых и зависимость от суррогатных конечных точек, которыми заменяют клинические конечные точки. Суррогатная конечная точка — функциональный или биохимический маркер, используемый для предсказания эффективности медицинского вмешательства. В отличие от клинических (выживаемость, количество госпитализаций и сердечных приступов и другие), суррогатные конечные точки являются ранними маркерами

ответа на клеточную терапию. Наиболее часто используемая суррогатная конечная точка в кардиологии — ФВ ЛЖ, так как на ее основе прогнозируют смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение ФВ ЛЖ свидетельствует о положительном влиянии клеточной терапии на работу сердца. Однако измерением одного лишь этого показателя не всегда удастся зафиксировать положительный эффект терапии, поскольку ФВ ЛЖ зависит от нагрузки, и по мере ремоделирования сердца параллельное уменьшение конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ может привести к неизменной фракции выброса, несмотря на улучшение сердечной динамики [73].

Важным предиктором смертности также является ремоделирование ЛЖ. Оно сопровождается истончением стенок сердца, фиброзом, дилатацией желудочка. Влияние клеточной терапии на обратное ремоделирование определяют измерением размера зоны инфаркта, конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ. Обратное ремоделирование под воздействием трансплантированных клеток часто сопровождается улучшением перфузии миокарда, которую измеряют однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и кардиологической магнитно-резонансной томографией.

Использование суррогатных конечных точек ученые обусловили необходимостью преодолевать финансовые ограничения исследований и сокращать период наблюдения. В ранних работах не в полной мере определены суррогатные конечные точки, изучение которых позволило бы судить об успешности терапии. Вероятной причиной этого было желание авторов как можно быстрее транслировать успех доклинического этапа исследования в клинический. С постепенным накоплением опыта стало очевидно, что в исследованиях клеточной терапии повреждений миокарда рационально использовать совокупность суррогатных конечных точек для получения всеобъемлющей картины о механизмах действия вводимых клеток. При этом остается необходимость долгосрочной оценки жестких клинических конечных точек, что требует тщательно спланированных плацебо-контролируемых исследований.

Помимо суррогатных конечных точек смертности (ФВ ЛЖ и ремоделирования ЛЖ), важными маркерами являются функциональный статус пациента и качество жизни, отражающие симптоматическую нагрузку сердечной патологии. Для оценки функциональных показателей рекомендуется использовать тест 6-минутной ходьбы и измерять максимальное потребление кислорода [74]. Низкие уровни этих

показателей прогнозируют смертность у больных сердечной недостаточностью. Для оценки качества жизни пациента используют опросники, такие как Миннесотский опросник для больных сердечной недостаточностью или Канзасский опросник для больных КМП (англ. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Влияние клеточной терапии на симптомы рефрактерной стенокардии оценивают по классификации NYHA и шкале Канадского сердечно-сосудистого общества (англ. Canadian Cardiovascular Society).

Для получения расширенной картины действия клеточной терапии в клинические исследования целесообразно включать сывороточные маркеры. Натрийуретический пептид В-типа и N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа можно использовать в качестве суррогатных маркеров, так как их уровни понижаются в ответ на стандартную терапию сердечной недостаточности [75]. Повышение содержания воспалительных маркеров характерно для сердечной недостаточности, поэтому уровни фактора некроза опухоли-альфа и С-реактивного белка можно использовать в качестве суррогатных конечных точек.

Заключение

В клинических исследованиях с использованием региональных стволовых клеток не удалось достоверно подтвердить их способность дифференцироваться в кардиомиоциты и интегрироваться в миокард, а наблюдаемые улучшения связывают с паракриной передачей сигналов [65]. Когда клетки попадают в ткани реципиента, высвобождаются растворимые факторы и везикулы, содержащие белки и некодирующие РНК, которые активируют эндогенные пути восстановления сердца, стимулируют ангиогенез, снижают воспаление, фиброз и апоптоз. Перспективными типами клеток для паракриного пути терапии сердца являются ММСК, c-kit⁺ ПКС и клетки кардиосфер. Для ремускуляризации подходят кардиальные производные ЭСК/ИПСК за счет кардиомиогенного потенциала и способности интегрироваться с миокардом реципиента. Перед широким внедрением этого подхода предстоит решить проблемы масштабируемости, степени дифференцировки, выживаемости и безопасности этих клеток.

На основе накопленных знаний о патофизиологии заболеваний и механизмах действия терапевтических клеток необходимо преодолеть несоответствия в будущих клинических исследованиях. Так как не все пациенты отвечают на клеточную транс-

плантацию, дизайн исследования должен содержать предикторы для выбора способных реагировать на терапию респондентов. Необходимо развивать персонализированную клеточную терапию, которая позволит выбирать источник клеток и путь введения на основе индивидуальных характеристик пациента.

Клеточная терапия поврежденных миокарда — молодое развивающееся направление регенеративной медицины. Несмотря на неоднозначные результаты клинических исследований, интерес к направлению сохраняется, что подтверждается новыми усовершенствованными испытаниями, изучением механизмов действия клеток и поиском методов повышения эффективности терапии [76]. От первых опытов по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток облученным мышам до настоящего времени прошло около 50 лет, а клеточная терапия сердца активно развивается менее 30 лет. Несмотря на объективные сложности, она имеет все шансы пополнить арсенал методов лечения поврежденных миокарда.

Список литературы / References

1. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C., James S., Kellerth T., Lindahl B., Ravn-Fischer A., Rydberg E., Yndigegn T., Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3056-3065. PMID: 29020314; PMCID: PMC5837507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx515>
2. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., Zdunek S., Barnabe-Heider F., Walsh S., Zupicich J., Alkass K., Buchholz B.A., Druid H., Jovinge S., Frisén J. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009;324(5923):98-102. PMID: 19342590; PMCID: PMC2991140. <https://doi.org/10.1126/science.1164680>
3. Tompkins B.A., Balkan W., Winkler J., Gyöngyösi M., Goliash G., Fernández-Avilés F., Hare J.M. Preclinical studies of stem cell therapy for heart disease. *Circ Res.* 2018;122(7):1006-1020. PMID: 29599277; PMCID: PMC7340290. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312486>
4. Banerjee M.N., Bolli R., Hare J.M. Clinical studies of cell therapy in cardiovascular medicine: Recent developments and future directions. *Circ Res.* 2018;123(2):266-287. PMID: 29976692; PMCID: PMC8742222. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311217>
5. Durrani S., Konoplyannikov M., Ashraf M., Haider K.H. Skeletal myoblasts for cardiac repair. *Regen Med.* 2010;5(6):919-932. PMID: 21082891; PMCID: PMC3074361. <https://doi.org/10.2217/rme.10.65>
6. Menasche P., Hagege A.A., Scorsin M., Pouzet B., Desnos M., Duboc D., Schwartz K., Vilquin J.T., Marolleau J.P. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet.* 2001;357(9252):279-280. PMID: 11214133. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03617-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03617-5)

7. Gavira J.J., Nasarre E., Abizanda G., Perez-Illzarbe M., de Martino-Rodríguez A., García de Jalon J.A., Mazo M., Macías A., García-Bolao I., Pelacho B., Martínez-Caro D., Prósper F. Repeated implantation of skeletal myoblast in a swine model of chronic myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010;31(8):1013-1021. PMID: 19700775. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp342>
8. Gavira J.J., Herreros J., Perez A., Garcia-Velloso M.J., Barba J., Martin-Herrero F., Cañizo C., Martin-Arnau A., Martí-Climent J.M., Hernández M., López-Holgado N., González-Santos J.M., Martín-Luengo C., Alegria E., Prósper F. Autologous skeletal myoblast transplantation in patients with nonacute myocardial infarction: 1-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(4):799-804. PMID: 16580437. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.11.030>
9. Menasche P., Alfieri O., Janssens S., McKenna W., Reichenspurner H., Trinquart L., Vilquin J.-T., Marolleau J.-P., Seymour B., Larghero J., Lake S., Chatellier G., Solomon S., Desnos M., Hagege A.A. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation.* 2008;117(9):1189-1200. PMID: 18285565. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734103>
10. Brickwedel J., Gulbins H., Reichenspurner H. Long-term follow-up after autologous skeletal myoblast transplantation in ischaemic heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(1):61-66. PMID: 24130088; PMCID: PMC3867044. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt434>
11. Povsic T.J., O'Connor C.M., Henry T., Taussig A., Kereiakes D.J., Fortuin F.D., Niederman A., Schatz R., Spencer R. 4th, Owens D., Banks M., Joseph D., Roberts R., Alexander J.H., Sherman W. A double-blind, randomized, controlled, multicenter study to assess the safety and cardiovascular effects of skeletal myoblast implantation by catheter delivery in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *Am Heart J.* 2011;162(4):654-662.e1. PMID: 21982657. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.020>
12. Luu B., Leistner D.M., Herrmann E., Seeger F.H., Honold J., Fichtlscherer S., Zeiher A.M., Assmus B. Minute myocardial injury as measured by high-sensitive troponin T serum levels predicts the response to intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells in patients with stable chronic post-infarction heart failure: insights from the TOPCARE-CHD registry. *Circ Res.* 2017;120(12):1938-1946. PMID: 28351842. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309938>
13. Strauer B.-E., Yousef M., Schannwell C.M. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(7):721-729. PMID: 20576835. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq095>
14. Sürder D., Manka R., Moccetti T., Lo Cicero V., Emmert M.Y., Klersy C., Soncin S., Turchetto L., Radrizzani M., Zuber M., Windecker S., Moschovitis A., Bühler I., Kozlerke S., Erne P., Lüscher T.F., Corti R. Effect of bone marrow-derived mononuclear cell treatment, early or late after acute myocardial infarction: twelve months CMR and long-term clinical results. *Circ Res.* 2016;119(3):481-490. PMID: 27267068. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308639>
15. Wollert K.C., Meyer G.P., Müller-Ehmsen J., Tschöpe C., Bonarjee V., Larsen A.I., May A.E., Empen K., Chorianopoulos E., Tebbe U., Waltenberger J., Mahrholdt H., Ritter B., Pirr J., Fischer D., Korf-Klingebiel M., Arseniev L., Heuft H.-G., Brinckmann J.E., Messinger D., Hertenstein B., Ganser A., Katus H.A., Felix S.B., Gawaz M.P., Dickstein K., Schultheiss H.-P., Ladage D., Greulich S., Bauersachs J. Intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST-2 randomised placebo-controlled clinical trial. *Eur Heart J.* 2017;38(39):2936-2943. PMID: 28431003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx188>
16. Xiao W., Guo S., Gao C., Dai G., Gao Y., Li M., Wang X., Hu D. A randomized comparative study on the efficacy of intracoronary infusion of autologous bone marrow mononuclear cells and mesenchymal stem cells in patients with dilated cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2017;58(2):238-244. PMID: 28190794. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-328>
17. Xiao C., Zhou S., Liu Y., Hu H. Efficacy and safety of bone marrow cell transplantation for chronic ischemic heart disease: a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2014;20:1768-1777. PMID: 25270584; PMCID: PMC4199404. <https://doi.org/10.12659/MSM.892047>
18. Tendra M., Wojakowski W., Ruzyllo W., Chojnowska L., Kepka C., Tracz W., Musiałek P., Piwowarska W., Nessler J., Buszman P., Grajek S., Breborowicz P., Majka M., Ratajczak M.Z.; REGENT Investigators. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34⁺CXCR4⁺ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) trial. *Eur Heart J.* 2009;30(11):1313-1321. PMID: 19208649. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp073>
19. Forcillo J., Stevens L.-M., Mansour S., Prieto I., Salem R., Baron C., Roy D.-C., Larose E., Masckauchan D., Noizeux N. Implantation of CD133⁺ stem cells in patients undergoing coronary bypass surgery: IMPACT-CABG pilot trial. *Can J Cardiol.* 2013;29(4):441-447. PMID: 23265095. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.08.009>
20. Quyyumi A.A., Vasquez A., Kereiakes D.J., Klapholz M., Schaer G.L., Abdel-Latif A., Frohwein S., Henry T.D., Schatz R.A., Dib N., Toma C., Davidson C.J., Barsness G.W., Shavelle D.M., Cohen M., Poole J., Moss T., Hyde P., Kanakaraj A.M., Druker V., Chung A., Junge C., Preti R.A., Smith R.L., Mazzo D.J., Pecora A., Losordo D.W. PreSERVE-AMI: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of intracoronary administration of autologous CD34⁺ cells in patients with left ventricular dysfunction post STEMI. *Circ Res.* 2017;120(2):324-331. PMID: 27821724; PMCID: PMC5903285. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.308165>
21. Henry T.D., Losordo D.W., Traverse J.H., Schatz R.A., Jolicœur E.M., Schaer G.L., Clare R., Chiswell K., White C.J., Fortuin F.D., Kereiakes D.J., Zeiher A.M., Sherman W., Hunt A.S., Povsic T.J. Autologous CD34⁺ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J.* 2018;39(23):2208-2216. PMID: 29315376. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx764>
22. Nasser B.A., Ebell W., Dandel M., Kukucka M., Gebker R., Doltra A., Knosalla C., Choi Y.-H., Hetzer R., Stamm C. Autologous CD133⁺ bone marrow cells and bypass grafting for regeneration of ischaemic myocardium: the Cardio133 trial. *Eur Heart J.* 2014;35(19):1263-1274. PMID: 24497345. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu007>
23. Steinhoff G., Nesteruk J., Wolfien M., Kundt G., Bürgermann J., David R., Garbade J., Grobe J., Haverich A., Hennig H., Kaminski A., Lotz J., Mohr F.-W.,

- Müller P., Oostendorp R., Ruch U., Sarikouch S., Skorska A., Stamm C., Tiedemann G., Wagner F.M., Wolkenhauer O. Cardiac function improvement and bone marrow response: outcome analysis of the randomized PERFECT phase III clinical trial of intramyocardial CD133(+) application after myocardial infarction. *EBioMedicine*. 2017;22:208-224. PMID: 28781130; PMCID: PMC5552265. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.07.022>
24. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D.J., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-317. PMID: 16923606. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
 25. Golpanian S., Wolf A., Hatzistergos K.E., Hare J.M. Rebuilding the damaged heart: mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue. *Physiol Rev*. 2016;96(3):1127-1168. PMID: 27335447; PMCID: PMC6345247. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2015>
 26. Weiss A.R.R., Dahlke M.H. Immunomodulation by mesenchymal stem cells (MSCs): mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs. *Front Immunol*. 2019;10:1191. PMID: 31214172; PMCID: PMC6557979. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01191>
 27. Hare J.M., Traverse J.H., Henry T.D., Dib N., Strumpf R.K., Schulman S.P., Gerstenblith G., DeMaria A.N., Denktas A.E., Gammon R.S., Hermiller J.B. Jr, Reisman M.A., Schaer G.L., Sherman W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(24):2277-2286. PMID: 19958962; PMCID: PMC3580848. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.055>
 28. Hare J.M., Fishman J.E., Gerstenblith G., DiFede Velazquez D.L., Zambrano J.P., Suncion V.Y., Tracy M., Ghersin E., Johnston P.V., Brinker J.A., Brette E., Davis-Sproul J., Schulman I.H., Byrnes J., Mendizabal A.M., Lowery M.H., Rouy D., Altman P., Wong Po Foo C., Ruiz P., Amador A., Da Silva J., McNiece I.K., Heldman A.W., George R., Lardo A. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transcatheter injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 2012;308(22):2369-2379. PMID: 23117550; PMCID: PMC4762261. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.25321>
 29. Hare J.M., DiFede D.L., Rieger A.C., Florea V., Landin A.M., El-Khorazaty J., Khan A., Mushtaq M., Lowery M.H., Byrnes J.J., Hendel R.C., Cohen M.G., Alfonso C.E., Valasaki K., Pujol M.V., Golpanian S., Ghersin E., Fishman J.E., Pattany P., Gomes S.A., Delgado C., Miki R., Abuzeid F., Vidro-Casiano M., Premer C., Medina A., Porras V., Hatzistergos K.E., Anderson E., Mendizabal A., Mitrani R., Heldman A.W. Randomized comparison of allogeneic versus autologous mesenchymal stem cells for nonischemic dilated cardiomyopathy: POSEIDON-DCM Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(5):526-537. PMID: 27856208; PMCID: PMC5291766. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.009>
 30. Gao L.R., Chen Y., Zhang N.K., Yang X.L., Liu H.L., Wang Z.G., Yan X.Y., Wang Y., Zhu Z.M., Li T.C., Wang L.H., Chen H.Y., Chen Y.D., Huang C.L., Qu P., Yao C., Wang B., Chen G.H., Wang Z.M., Xu Z.Y., Bai J., Lu D., Shen Y.H., Guo F., Liu M.Y., Yang Y., Ding Y.C., Yang Y., Tian H.T., Ding Q.A., Li L.N., Yang X.C., Hu X. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial. *BMC Med*. 2015;13:162. PMID: 26162993; PMCID: PMC4499169. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0399-z>
 31. Bartolucci J., Verdugo F.J., González P.L., Larrea R.E., Abarzua E., Goset C., Rojo P., Palma I., Lamich R., Pedreros P.A., Valdivia G., Lopez V.M., Nazzari C., Alcayaga-Miranda F., Cuenca J., Brobeck M.J., Patel A.N., Figueroa F.E., Khoury M. Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: a phase 1/2 randomized controlled trial (RIMECARD trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circ Res*. 2017;121(10):1192-1204. PMID: 28974553; PMCID: PMC6372053. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310712>
 32. See F., Seki T., Psaltis P.J., Sondermeijer H.P., Gronthos S., Zannettino A.C.W., Govaert K.M., Schuster M.D., Kurlansky P.A., Kelly D.J., Krum H., Itescu S. Therapeutic effects of human STRO-3-selected mesenchymal precursor cells and their soluble factors in experimental myocardial ischemia. *J Cell Mol Med*. 2011;15(10):2117-2129. PMID: 21155976; PMCID: PMC3092801. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01241.x>
 33. Hosoda T., D'Amario D., Cabral-Da-Silva M.C., Zheng H., Padin-Iruegas M.E., Ogorek B., Ferreira-Martins J., Yasuzawa-Amano S., Amano K., Ide-Iwata N., Cheng W., Rota M., Urbanek K., Kajstura J., Anversa P., Leri A. Clonality of mouse and human cardiomyogenesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(40):17169-17174. PMID: 19805158; PMCID: PMC2761310. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903089106>
 34. Cianflone E., Torella M., Chimenti C., De Angelis A., Beltrami A.P., Urbanek K., Rota M., Torella D. Adult cardiac stem cell aging: a reversible stochastic phenomenon? *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5813147. PMID: 30881594; PMCID: PMC6383393. <https://doi.org/10.1155/2019/5813147>
 35. Ellison G.M., Vicinanza C., Smith A.J., Aquila I., Leone A., Waring C.D., Henning B.J., Stirparo G.G., Papait R., Scarfò M., Agosti V., Viglietto G., Condorelli G., Indolfi C., Ottolenghi S., Torella D., Nadal-Ginard B. Adult c-kit(+) cardiac stem cells are necessary and sufficient for functional cardiac regeneration and repair. *Cell*. 2013;154(4):827-842. PMID: 23953114. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.07.039>
 36. Eschenhagen T., Bolli R., Braun T., Field L.J., Fleischmann B.K., Frisén J., Giacca M., Hare J.M., Houser S., Lee R.T., Marbán E., Martin J.F., Molkentin J.D., Murry C.E., Riley P.R., Ruiz-Lozano P., Sadek H.A., Sussman M.A., Hill J.A. Cardiomyocyte regeneration: a consensus statement. *Circulation*. 2017;136(7):680-686. PMID: 28684531; PMCID: PMC5557671. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343>
 37. Davis D.R. Cardiac stem cells in the post-Anversa era. *Eur Heart J*. 2019;40(13):1039-1041. PMID: 30933292. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz098>
 38. Sultana N., Zhang L., Yan J., Chen J., Cai W., Razzaque S., Jeong D., Sheng W., Bu L., Xu M., Huang G.-Y., Hajjar R.J., Zhou B., Moon A., Cai C.-L. Resident c-kit(+) cells in the heart are not cardiac stem cells. *Nat Commun*. 2015;6:8701. PMID: 26515110; PMCID: PMC4846318. <https://doi.org/10.1038/ncomms9701>
 39. Sahoo S., Losordo D.W. Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction. *Circ Res*. 2014;114(2):333-344. PMID: 24436429. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300639>
 40. Zwetsloot P.P., Végh A.M.D., Jansen of Lorkeers S.J., van Hout G.P., Currie G.L., Sena E.S., Gremmels H.,

- Buikema J.W., Goumans M.J., Macleod M.R., Doevendans P.A., Chamuleau S.A., Sluijter J.P. Cardiac stem cell treatment in myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Circ Res.* 2016;118(8):1223-1232. PMID: 26888636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307676>
41. Chugh A.R., Beache G.M., Loughran J.H., Mewton N., Elmore J.B., Kajstura J., Pappas P., Tatoes A., Stoddard M.F., Lima J.A., Slaughter M.S., Anversa P., Bolli R. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation.* 2012;126(11 Suppl 1):S54-S64. PMID: 22965994; PMCID: PMC3448934. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092627>
42. Li T.-S., Cheng K., Malliaras K., Smith R.R., Zhang Y., Sun B., Matsushita N., Blusztajn A., Terrovitis J., Kusuoka H., Marbán L., Marbán E. Direct comparison of different stem cell types and subpopulations reveals superior paracrine potency and myocardial repair efficacy with cardiosphere-derived cells. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):942-953. PMID: 22381431; PMCID: PMC3292778. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.029>
43. White A.J., Smith R.R., Matsushita S., Chakravarty T., Czer L.S.C., Burton K., Schwarz E.R., Davis D.R., Wang Q., Reinsmoen N.L., Forrester J.S., Marbán E., Makkar R. Intrinsic cardiac origin of human cardiosphere-derived cells. *Eur Heart J.* 2013;34(1):68-75. PMID: 21659438. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr172>
44. Malliaras K., Makkar R.R., Smith R.R., Cheng K., Wu E., Bonow R.O., Marbán L., Mendizabal A., Cingolani E., Johnston P.V., Gerstenblith G., Schuleri K.H., Lardo A.C., Marbán E. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: Evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (Cardiosphere-Derived autologous stem Cells to reverse ventricular dysfunction). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):110-122. PMID: 24036024; PMCID: PMC3947063. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.724>
45. Ishigami S., Ohtsuki S., Eitoku T., Ousaka D., Kondo M., Kurita Y., Hirai K., Fukushima Y., Baba K., Goto T., Horio N., Kobayashi J., Kuroki Y., Kotani Y., Arai S., Iwasaki T., Sato S., Kasahara S., Sano S., Oh H. Intracoronary cardiac progenitor cells in single ventricle physiology: The PERSEUS (Cardiac Progenitor Cell Infusion to Treat Univentricular Heart Disease) randomized phase 2 trial. *Circ Res.* 2017;120(7):1162-1173. PMID: 28052915. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310253>
46. Nakamura K., Murry C.E. Function follows form – a review of cardiac cell therapy. *Circ J.* 2019;83(12):2399-2412. PMID: 31723070; PMCID: PMC7002039. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0567>
47. Talkhabi M., Aghdami N., Baharvand H. Human cardiomyocyte generation from pluripotent stem cells: A state-of-art. *Life Sci.* 2016;145:98-113. PMID: 26682938. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.023>
48. Chong J.J.H., Yang X., Don C.W., Minami E., Liu Y.-W., Weyers J.J., Mahoney W.M., Van Biber B., Cook S.M., Palpant N.J., Gantz J.A., Fugate J.A., Muskheli V., Gough G.M., Vogel K.W., Astley C.A., Hotchkiss C.E., Baldessari A., Pabon L., Reinecke H., Gill E.A., Nelson V., Kiem H.-P., Laflamme M.A., Murry C.E. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature.* 2014;510(7504):273-277. PMID: 24776797; PMCID: PMC4154594. <https://doi.org/10.1038/nature13233>
49. Stevens K.R., Murry C.E. Human pluripotent stem cell-derived engineered tissues: Clinical considerations. *Cell Stem Cell.* 2018;22(3):294-297. PMID: 29499147; PMCID: PMC6344123. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.01.015>
50. Romagnuolo R., Masoudpour H., Porta-Sánchez A., Qiang B., Barry J., Laskary A., Qi X., Massé S., Magtibay K., Kawajiri H., Wu J., Valdman Sadikov T., Rothberg J., Panchalingam K.M., Titus E., Li R.-K., Zandstra P.W., Wright G.A., Nanthakumar K., Ghugre N.R., Keller G., Laflamme M.A. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes regenerate the infarcted pig heart but induce ventricular tachyarrhythmias. *Stem Cell Rep.* 2019;12(5):967-981. PMID: 31056479; PMCID: PMC6524945. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.04.005>
51. Menasché P., Vanneau V., Hagege A., Bel A., Cholley B., Parouchev A., Cacciapuoti I., Al-Daccak R., Benhamouda N., Blons H., Agbulut O., Tosca L., Trouvin J.-H., Fabreguettes J.-R., Bellamy V., Charron D., Tartour E., Tachdjian G., Desnos M., Larghero J. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(4):429-438. PMID: 29389360. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.047>
52. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007;131(5):861-872. PMID: 18035408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>
53. Shiba Y., Gomibuchi T., Seto T., Wada Y., Ichimura H., Tanaka Y., Ogasawara T., Okada K., Shiba N., Sakamoto K., Ido D., Shiina T., Ohkura M., Nakai J., Uno N., Kazuki Y., Oshimura M., Minami I., Ikeda U. Allogeneic transplantation of iPSC cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature.* 2016;538(7625):388-391. PMID: 27723741. <https://doi.org/10.1038/nature19815>
54. Kawamura M., Miyagawa S., Fukushima S., Saito A., Miki K., Ito E., Sougawa N., Kawamura T., Daimon T., Shimizu T., Okano T., Toda K., Sawa Y. Enhanced survival of transplanted human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes by the combination of cell sheets with the pedicled omental flap technique in a porcine heart. *Circulation.* 2013;128(11 Suppl 1):S87-S94. PMID: 24030425. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000366>
55. Yoshihara M., Hayashizaki Y., Murakawa Y. Genomic instability of iPSCs: challenges towards their clinical applications. *Stem Cell Rev Rep.* 2017;13(1):7-16. PMID: 27592701; PMCID: PMC5346115. <https://doi.org/10.1007/s12015-016-9680-6>
56. Liu X., Li W., Fu X., Xu Y. The immunogenicity and immune tolerance of pluripotent stem cell derivatives. *Front Immunol.* 2017;8:645. PMID: 28626459; PMCID: PMC5454078. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00645>
57. Nowbar A.N., Mielewicz M., Karavassilis M., Dehbi H.-M., Shun-Shin M.J., Jones S., Howard J.P., Cole G.D., Francis D.P., DAMASCENE writing group. Discrepancies in autologous bone marrow stem cell trials and enhancement of ejection fraction (DAMASCENE): weighted regression and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2688. PMID: 24778175; PMCID: PMC4002982. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2688>
58. Jayaraj J.S., Janapala R.N., Qaseem A., Usman N., Fathima N., Kashif T., Reddy V.K., Bakshi S. Efficacy and safety of stem cell therapy in advanced heart failure patients: a systematic review with a meta-analysis of recent trials between 2017 and 2019. *Cureus.* 2019;11(9):e5585. PMID: 31696004; PMCID: PMC6820892. <https://doi.org/10.7759/cureus.5585>

59. Yoshioka T., Ageyama N., Shibata H., Yasu T., Misawa Y., Takeuchi K., Matsui K., Yamamoto K., Terao K., Shimada K., Ikeda U., Ozawa K., Hanazono Y. Repair of infarcted myocardium mediated by transplanted bone marrow-derived CD34⁺ stem cells in a nonhuman primate model. *Stem Cells*. 2005;23(3):355-364. PMID: 15749930. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2004-0200>
60. van Berlo J.H., Kanisicak O., Maillat M., Vagnozzi R.J., Karch J., Lin S.-C.J., Middleton R.C., Marbán E., Molkenin J.D. c-kit⁺ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. *Nature*. 2014;509(7500):337-341. PMID: 24805242; PMCID: PMC4127035. <https://doi.org/10.1038/nature13309>
61. Tang X.-L., Li Q., Rokosh G., Sanganalmath S.K., Chen N., Ou Q., Stowers H., Hunt G., Bolli R. Long-term outcome of administration of c-kit(POS) cardiac progenitor cells after acute myocardial infarction: transplanted cells do not become cardiomyocytes, but structural and functional improvement and proliferation of endogenous cells persist for at least one year. *Circ Res*. 2016;118(7):1091-1105. PMID: 26838790; PMCID: PMC4818175. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307647>
62. Wu T., Cieply K., Nalesnik M.A., Randhawa P.S., Sonzogni A., Bellamy C., Abu-Elmagd K., Michalopolous G.K., Jaffe R., Kormos R.L., Gridelli B., Fung J.J., Demetris A.J. Minimal evidence of transdifferentiation from recipient bone marrow to parenchymal cells in regenerating and longsurviving human allografts. *Am J Transplant*. 2003;3(9):1173-1181. PMID: 12919098. <https://doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00137.x>
63. Quevedo H.C., Hatzistergos K.E., Oskouei B.N., Feigenbaum G.S., Rodriguez J.E., Valdes D., Pattany P.M., Zambrano J.P., Hu Q., McNiece I., Heldman A.W., Hare J.M. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(33):14022-14027. PMID: 19666564; PMCID: PMC2729013. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903201106>
64. Dall C., Khan M., Chen C.-A., Angelos M.G. Oxygen cycling to improve survival of stem cells for myocardial repair: A review. *Life Sci*. 2016;153:124-131. PMID: 27091653. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.04.011>
65. Menasche P. Cardiac cell therapy: current status, challenges and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(4):285-292. PMID: 32171698. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.01.002>
66. Kloner R.A. Stunned and hibernating myocardium: where are we nearly 4 decades later? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e015502. PMID: 32013699; PMCID: PMC7033879. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015502>
67. Hocum Stone L.L., Swingen C., Wright C., Qi S.S., Rassette M., McFalls E.O., Kelly R.F. Recovery of hibernating myocardium using stem cell patch with coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162(1):e3-e16. PMID: 32059928. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.12.073>
68. Favalli V., Serio A., Giuliani L.P., Arbustini E. 'Precision and personalized medicine,' a dream that comes true? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(Suppl 1):e1-e6. PMID: 27661611. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000423>
69. Alyass A., Turcotte M., Meyre D. From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics*. 2015;8:33. PMID: 26112054; PMCID: PMC4482045. <https://doi.org/10.1186/s12920-015-0108-y>
70. Dimmeler S., Leri A. Aging and disease as modifiers of efficacy of cell therapy. *Circ Res*. 2008;102(11):1319-1330. PMID: 18535269; PMCID: PMC2728476. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.175943>
71. Delewi R., Hirsch A., Tijssen J.G., Schächinger V., Wojakowski W., Roncalli J., Aakhus S., Erbs S., Assmus B., Tendera M., Goekmen Turan R., Corti R., Henry T., Lemarchand P., Lunde K., Cao F., Huikuri H.V., Sürder D., Simari R.D., Janssens S., Wollert K.C., Plewka M., Grajek S., Traverse J.H., Zijlstra F., Piek J.J. Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(15):989-998. PMID: 24026778; PMCID: PMC4271100. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh372>
72. Jakerst J.V., Cauwenberghs N., Kuznetsova T., Haddad F., Sweeney T., Hou J., Rosenberg-Hasson Y., Zhao E., Schutt R., Bolli R., Traverse J.H., Pepine C.J., Henry T.D., Schulman I.H., Moyé L., Taylor D.A., Yang P.C. Circulating biomarkers to identify responders in cardiac cell therapy. *Sci Rep*. 2017;7(1):4419. PMID: 28667255; PMCID: PMC5493650. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04801-7>
73. Traverse J.H., Henry T.D., Moyé L.A. Is the measurement of left ventricular ejection fraction the proper end point for cell therapy trials? An analysis of the effect of bone marrow mononuclear stem cell administration on left ventricular ejection fraction after ST-segment elevation myocardial infarction when evaluated by cardiac magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 2011;162(4):671-677. PMID: 21982659. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.06.019>
74. Wessler B.S., Kramer D.G., Kelly J.L., Trikalinos T.A., Kent D.M., Konstam M.A., Udelson J.E. Drug and device effects on peak oxygen consumption, 6-minute walk distance, and natriuretic peptides as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):578-588. PMID: 21705485. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961573>
75. Porapakham P., Porapakham P., Zimmet H., Billah B., Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):507-514. PMID: 20308637. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.35>
76. Müller P., Lemcke H., David R. Stem cell therapy in heart diseases – cell types, mechanisms and improvement strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(6):2607-2655. PMID: 30121644. <https://doi.org/10.1159/000492704>

Clinical trials of myocardium injury cell therapy

Andrey G. Popandopulo, Maksim V. Solopov, Viktor V. Turchyn, Victoria V. Bushe

V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, Donetsk

Corresponding author. Maksim V. Solopov, mxsolopov@yandex.ru

Abstract

The high mortality rate from heart disease requires the development of new therapeutic approaches. Traditional treatments can provide a compensatory effect, improve the patient's quality of life, but not eliminate myocardial loss. Preclinical studies indicate that the regeneration of cardiac tissue can be stimulated through transplantation of stem and progenitor cells.

The review describes clinical trials of myocardial injury therapy using regional stem cells, progenitor cells, and cells differentiated from ESC/iPSCs. The results of clinical studies have confirmed the safety and availability of cell therapy for myocardial injury. However, insufficient knowledge of the mechanisms of action of transplanted cells on the myocardium and the rapid deployment of clinical trials initiated by the success of preclinical trials made it possible to observe, at best, only a moderate therapeutic effect. In studies using regional stem cells, it was not possible to reliably confirm their ability to differentiate into cardiomyocytes and integrate into the myocardium, and the observed improvements in heart function are associated with paracrine signaling. Cardiac ESC/iPSC derivatives are more suitable for the restoration of the lost myocardium, but since the number of clinical trials with these types of cells is still small, additional studies are required to confirm their safety and efficacy. When developing the design of future clinical trials of cell therapy, it is necessary to strictly take into account the mechanism of cell action, the pathophysiology of the disease, and select the optimal set of endpoints. The experience of the conducted research leads to an understanding of the need to develop personalized cell therapy, according to which the choice of the source of cells and the route of administration should be based on the individual characteristics of the patient.

The growing number of clinical trials and the active study of the mechanisms of action of transplanted cells on damaged myocardium suggest that this type of cell therapy has a chance to enter clinical practice in the near future.

Keywords: cardiac ESC/iPSC derivatives; cell therapy; clinical trial; myocardium; stem cells

Received 4 October 2021. Revised 13 December 2021. Accepted 20 December 2021.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors: The authors contributed equally to this article.

ORCID ID

A.G. Popandopulo, <https://orcid.org/0000-0001-9755-1869>

M.V. Solopov, <https://orcid.org/0000-0001-7053-4428>

V.V. Turchyn, <https://orcid.org/0000-0002-6461-4904>

V.V. Bushe, <https://orcid.org/0000-0001-5253-3261>

Copyright: © 2022 Popandopulo et al.

How to cite: Popandopulo A.G., Solopov M.V., Turchyn V.V., Bushe V.V. Clinical trials of myocardium injury cell therapy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(2):17-29. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2022-2-17-29>

