

Сведения об авторах

И.В. Голюк* – студент

М.Е. Козлова – студент

И.А. Абрамов – врач анестезиолог – реаниматолог

Н.С. Фертикова – старший преподаватель

Information about the authors

I.V. Golyuk* – Student

M.E. Kozlova – Student

I.A. Abramov – Anesthesiologist – Resuscitor

N.S. Fertikova – Senior Lecturer

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

Iwan – 99@bk.ru

УДК: 612.1.8

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуральская Ангелина Руслановна, Трофимова Анастасия Дмитриевна, Шуман Евгений Александрович

Кафедра биологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В настоящее время существует множество методов клеточных терапий коронарной недостаточности, каждый из которых имеет как преимущества, так и недостатки, поэтому совершенствование существующих способов представляют собой перспективное направление исследований, которое обещает значительный вклад в диагностику, терапию и фундаментальные научные открытия. **Цель исследования** – по данным современных научных источников проанализировать методы клеточных терапий, оценить их преимущества. **Материал и методы.** Были изучены научные публикации из базы PubMed и различные методические пособия, содержащие информацию о методах клеточной терапии коронарной недостаточности, применяющиеся в настоящее время.

Результаты. Обобщены сведения об актуальных на сегодняшний день методах клеточных терапий, выявлены достоинства и недостатки каждого метода. **Выводы.** Современные методы клеточной терапии коронарной недостаточности дают возможности для изучения различных процессов, происходящих в человеческом организме. Каждый метод имеет определенные особенности, преимущества и недостатки, поэтому при выборе подходящего метода важно исходить из поставленных задач и доступных для их реализации ресурсов. Дальнейшее развитие и совершенствование методов открывают новые горизонты в области диагностики и терапии.

Ключевые слова: коронарная недостаточность, клеточная терапия, методы коронарной недостаточности.

CELL THERAPY FOR CORONARY HEART DISEASE

Guralskaya Angelina Ruslanovna, Trofimova Anastasia Dmitrievna, Shuman Evgeny Alexandrovich

Department of Biology and Biotechnologies

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Currently, there are many methods of cell therapies for coronary heart disease, each of which has both advantages and disadvantages, so the improvement of existing methods is a promising area of research, which promises a significant contribution to diagnosis, therapy and basic scientific discoveries. **The aim of the study** is to analyze the methods of cell therapies according to the data of modern scientific sources, to evaluate their advantages. **Material and methods.** Scientific publications from PubMed database and various methodological manuals containing information about the methods of cell therapy of coronary heart disease currently used were studied. **Results.** The information about the current methods of cell therapies is summarized, the advantages and disadvantages of each method are revealed.

Conclusions. Modern methods of cell therapy of coronary heart disease provide opportunities for studying various processes occurring in the human organism. Each method has certain peculiarities, advantages and disadvantages, so when choosing the appropriate method, it is important to proceed from the objectives and resources available for their realization. Further development and improvement of methods open new horizons in the field of diagnostics and therapy.

Keywords: coronary heart disease, cell therapy, methods of coronary heart disease.

ВВЕДЕНИЕ

Коронарная недостаточность (КН) представляет собой патологическое состояние, характеризующееся дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям. Это приводит к нарушению функции сердца и развитию различных клинических проявлений, от бессимптомной ишемии до острой коронарной недостаточности (инфаркта миокарда) [1].

Основной этиологический фактор КН – атеросклероз коронарных артерий, приводящий к сужению или полной окклюзии их просвета. К факторам риска развития атеросклероза относятся: гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, ожирение, наследственная предрасположенность, возраст и др. Другие, менее распространенные причины КН включают: коронарный спазм, тромбоэмболию, воспалительные заболевания сосудов [1].

КН является одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году КН стала причиной около 9 миллионов смертей во всем мире. Риск развития заболевания значительно возрастает после 45 лет у мужчин и после 55 лет у женщин.

Клеточная терапия коронарной недостаточности – это перспективный метод лечения, направленный на восстановление функции сердца. В основе метода лежит введение в область поврежденной сердечной мышцы специально подготовленных клеток, способных улучшить кровоснабжение миокарда и восстановить его поврежденные участки. Важно отметить, что клеточная терапия находится на стадии активного изучения, и ее эффективность и безопасность продолжают исследоваться в многочисленных клинических испытаниях.

Цель исследования – по данным современных научных источников проанализировать методы клеточных терапий, оценить их преимущества.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе работы были изучены научные публикации из базы PubMed и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, национальной электронной библиотеки – НЭБ, содержащие информацию о механизмах действия клеточной терапии, их видах, типах клеток, используемых в клеточной терапии при коронарной недостаточности, таких, как мезенхимальные стволовые клетки, эмбриональные стволовые клетки, гемопоэтические стволовые клетки, ИПСК, сердечные стволовые клетки, стволовые клетки из костного мозга, скелетные миобласты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Механизм действия. Имплантация стволовых клеток в поврежденное сердце запускает процесс восстановления миокарда посредством нескольких прямых и косвенных механизмов: активация эндогенных предшественников, дифференцировка в клетки сердца и сосудов, стимулирование неоваскуляризации, благоприятная модуляция внеклеточного матрикса и ингибирование апоптоза. В совокупности эти процессы уменьшают неблагоприятное ремоделирование и гипертрофию сердца, увеличивают перфузию и улучшают функцию сердца, что приводит к улучшению клинического состояния.

Регенеративные эффекты клеточной терапии также связаны со способностью клеток высвобождать внеклеточные везикулы, в частности, нановезикулы – экзосомы, осуществляющие горизонтальный перенос генетической информации между клетками [2, 3]. Перенос экзосом в клетки поврежденной ткани, включая резидентные прогениторные клетки, может запускать в них регенеративную программу: стимулировать пролиферацию, дифференцировку, подавлять апоптоз, модулировать иммунные реакции, фибротические процессы, секреторную активность [4, 5].

Виды потенциальных механизмов действия:

1.(Транс) дифференцировка трансплантированных клеток в клетки сердца. Было обнаружено, что пересаженные миобласты скелетных мышц дифференцируются в волокна скелетных мышц и не экспрессируют гены, характерные для сердца. Трансдифференцировка клеток костного мозга в кардиомиоциты остаётся спорной темой. Предполагали, что ответственным механизмом является слияние клеток костного мозга с резидентными

кардиомиоцитами, но это было опровергнуто [12, 13]. Трансдифференцировка CD34+ клеток периферической крови человека в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов остается спорной [14, 15].

Таким образом, может происходить дифференцировка пересаженных клеток по линии сердца, но главным является степень выраженности этого явления по сравнению с улучшением функций.

2.Образование новых кровеносных сосудов из пересаженных клеток. Сообщалось о дифференцировке трансплантированных клеток в новые кровеносные сосуды с использованием различных клеток (например, МСК, клеток жирового происхождения, CD34+ – клеток и CSCS) [16]. Клинически образование новых сосудов может способствовать улучшению сердечной деятельности у некоторых пациентов с ишемической болезнью сердца, но это трудно осуществляется при неишемической кардиомиопатии или у пациентов с ишемической болезнью сердца, у которых нет коронарных поражений, ограничивающих кровотоки.

3.Паракринные механизмы. Паракринная гипотеза – концепция, согласно которой трансплантированные клетки стимулируют восстановление миокарда, высвобождая сигналы (цитокины, хемокины, факторы роста, возможно, экзосомы или микрочастицы) в окружающую ткань, которые, в свою очередь, способствуют ряду восстановительных процессов, включая активацию эндогенных МСК, неоваскуляризацию, подавление апоптоза, подавление гипертрофии и благоприятные изменения внеклеточного матрикса. В совокупности эти действия приводят к улучшению функции ЛЖ, усилению перфузии и восстановлению миокарда [17].

Активация эндогенных МСК: известно, что МСК выделяют факторы роста (такие как фактор роста гепатоцитов и инсулиноподобный фактор роста – 1), которые стимулируют другие МСК к миграции через интерстиций миокарда, пролиферации и дифференцировке в миоциты и сосудистые структуры [18].

Индукция неоваскуляризации: Многие стволовые клетки могут индуцировать неоваскуляризацию путем секреции хемокинов (фактор стромальных клеток–1) [21] проангиогенных факторов (фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов, фактор роста инсулина – 1, фактор роста тканей – β и ангиопоэтин – 1) [19, 20].

Подавление апоптоза: паракринные факторы (такие как фактор роста инсулина – 1), высвобождаемые стволовыми клетками после трансплантации, подавляют гибель кардиомиоцитов в результате апоптоза). Данные *in vitro* и *in vivo* на моделях острого инфаркта миокарда показывают, что МСК с повышенной экспрессией Akt снижают апоптоз кардиомиоцитов [17]. Также сообщалось, что комбинированная трансплантация скелетных миоцитов и клеток AC133+ улучшает функцию сердца за счёт снижения апоптоза миокарда.

Подавление гипертрофии: введение стволовых клеток в моделях СН связано со снижением гипертрофической реакции выживших миоцитов.

Ремоделирование внеклеточного матрикса: стволовые клетки могут влиять на различные компоненты внеклеточного матрикса, тем самым ограничивая расширение зоны инфаркта, ремоделирование левого желудочка и фиброз миокарда.

4.Слияние клеток. В 2004 году слияние клеток было предложено в качестве альтернативного механизма, с помощью которого трансплантированные клетки костного мозга вызывают видимую регенерацию различных тканей взрослого организма. Однако последующие исследования [22] показали, что *c-kit*+ клетки костного мозга дифференцируются в миоциты и коронарные сосуды независимо от слияния клеток. Использование рекомбинации Cre – Lox в качестве подходящей модели для изучения слияния клеток было поставлено под сомнение, поскольку немодифицированная Cre – рекомбиназа в клетках – предшественниках может проникать через мембрану клетки – реципиента, имитируя слияние клеток.

Типы клеток, используемых в клеточной терапии СН.

1. Скелетные миобласты (Просты в получении – из биоптатов мышц, быстро размножаются *in vitro* и устойчивы к гипоксии и ишемии; скелетные миобласты стали первыми клетками, которые были протестированы как в доклинических, так и в клинических исследованиях сердечной недостаточности. Однако было обнаружено, что миобласты, пересаженные в повреждённые сердца, формируют волокна скелетных (поперечнополосатых) мышц, а не волокна сердечной мышцы; маловероятно, что эти клетки будут использоваться в клеточной терапии СН) [6, 7].

2. Мезенхимальные стволовые клетки (крайне привлекательный тип постнатальных прогениторных клеток благодаря присущим им прорегенеративным свойствам; присутствуют во всех тканях и органах, выполняют множество регуляторных функций, включая регуляцию ангиогенеза, воспаления и иммунных реакций, фибротических процессов, опосредуют регуляторное влияние нервной системы на тканевые компартменты резидентных стволовых клеток; основным механизмом их регенеративных эффектов сегодня признается паракринная активность и высвобождение внеклеточных везикул) [8].

3. Эмбриональные стволовые клетки (получают из внутренней клеточной массы предимплантационной стадии бластоцисты; способные дифференцироваться в клетки трех зародышевых листков, а именно экто – , эндо – и мезодермы (в том числе и кардиомиоциты); из – за плюрипотентности эти клетки после трансплантации могут перерождаться в тератому с последующим отторжением трансплантата, у терапии на основе ЭСК нет будущего с точки зрения клинического применения, по крайней мере, в ближайшие несколько лет) [9].

4. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки – ИПСК (было показано, что кардиомиоциты, полученные из ИПСК обладают свойствами типичных кардиомиоцитов – спонтанная возбудимость, сокращение, проведение, Хотя ИПСК очень перспективны в использовании для лечения СН, транскрипционные факторы, используемые для генерации этих клеток (с – Тус, Oct4 и Klf4) известны как онкогены, которые могут стимулировать развитие тератомы. К числу других проблем относятся низкая производительность новых клеток и изменчивость от одной клеточной линии к другой) [10].

5. Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и эндотелиальные клетки предшественники (ЭКП). (ГСК находятся в костном мозге и дифференцируются в клетки как миелоидного, так и лимфоидного ряда. ЭКП в ответ на ишемию мигрируют в периферическую кровь и способствуют неореваскуляризации путем дифференцировки в ЭК. Доказано, что трансплантация клеток в перинфарктную зону во время операции АКШ значительно улучшают результаты хирургического лечения).

6. Сердечные стволовые клетки. (Сердце взрослого человека постоянно обновляется, в том числе и кардиомиоциты; в основе этого процесса лежит популяция резидентных стволовых клеток, способных дифференцироваться в кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и эндотелиальные клетки) [11].

7. Стволовые клетки, полученные из костного мозга (в костном мозге содержатся различные типы гемопоэтических и негемопоэтических стволовых клеток (ГСК), которые могут дифференцироваться в различные фенотипы: МСК, боковая популяция клеток)

ОБСУЖДЕНИЕ

Введение стволовых клеток обладает значительным потенциалом для улучшения работы сердца и регенерации жизнеспособного миокарда при СН – может привести к образованию новых кровеносных сосудов для улучшения кровоснабжения, уменьшить симптомы СН (одышка и утомляемость), побочные эффекты практически не выражены. Результаты исследований обнадеживают, и терапия кажется безопасной. Перспективы этой технологии в лечении заболеваний сердца связаны с разработкой способов трансплантации клеток, сохраняющих их жизнеспособность и регенеративные свойства. Трудностями в осуществлении клеточной терапии являются ограниченная выживаемость трансплантированных клеток, непредсказуемость их эффективности и высокая стоимость процедур.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что клеточная терапия демонстрирует обнадеживающие результаты в клинических испытаниях, необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания ее механизмов действия, оптимизации методов введения клеток и оценки долгосрочной безопасности и эффективности. В конечном итоге, её успешная интеграция в клиническую практику может значительно изменить подход к лечению коронарной недостаточности и улучшить прогноз для пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Патология сердца : учебное пособие / под редакцией Е.В. Гузовской, С.Ф. Непомнящих. – Иркутск : ИГМУ, 2014. – 48 с.
2. Tkach, M. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go / M. Tkach, C. Théry // *Cell*. – 2016. – Vol. 164, № 6. – P. 1226 – 1232.
3. Abels, E.R. Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake / E.R. Abels, X.O. Breakefield // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2016. – Vol. 36. – P. 301 – 312.
4. Mesenchymal Stem Cell – Derived Extracellular Vesicles in Tissue Regeneration / B. Zhang, X. Tian, J. Hao [et al.] // *Cell Transplantation*. – 2020. – Vol. 29. – P. 544 – 552.
5. Endothelial Progenitor Cell – Derived Extracellular Vesicles: Potential Therapeutic Application in Tissue Repair and Regeneration / S. Terriaca, E. Fiorelli, M.G. Scioli [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 6375.
6. Cellular cardiomyoplasty: clinical application / J.C. Chachques, C. Acar, J. Herreros [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2004. – Vol. 77, № 3. – P. 1121 – 1130.
7. Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis / C.E. Murry, R.W. Wiseman, S.M. Schwartz, S.D. Hauschka // *Journal of Clinical Investigation*. – 1996. – Vol. 98, № 11. – P. 2512 – 2523.
8. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications / A. Naji, M. Eitoku, B. Favier [et al.] // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2019. – Vol. 76. – P. 3323 – 3348.
9. Cohen, I.G. Human embryonic stem – cell research under siege battle won but not the war / I.G. Cohen, E.Y. Adashi // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364, № 22. – P. 48 – 51.
10. Induced pluripotency and oncogenic transformation are related processes / J.W. Riggs, B.L. Barrilleaux, N. Varlakhanova [et al.] // *Stem Cells and Development*. – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 37–50.
11. Leri, A. Role of cardiac stem cells in cardiac pathophysiology: A paradigm shift in human myocardial biology / A. Leri, J. Kajstura, P. Anversa // *Circulation research*. – 2011. – Vol. 109. – P. 941–961.
12. Fusion of bone – marrow – derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes / M. Alvarez – Dolado, R. Pardal, J.M. Garcia – Verdugo [et al.] // *Nature*. – 2003. – Vol. 425, № 6961. – P. 968 – 973.
13. Bone marrow – derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation / J.M. Nygren, S. Jovinge, M. Breitbach [et al.] // *Nature Medicine*. – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 494 – 501.
14. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+ – enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo / E.T. Yeh, S. Zhang, H.D. Wu [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, № 17. – P. 2070 – 2073.
15. Both cell fusion and transdifferentiation account for the transformation of human peripheral blood CD34 – positive cells into cardiomyocytes in vivo / S. Zhang, D. Wang, Z. Estrov [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 25. – P. 3803 – 3807.
16. Formation of large coronary arteries by cardiac progenitor cells / J. Tillmanns, M. Rota, T. Hosoda [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 105, № 5. – P. 1668 – 1673.
17. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy / M. Gneccchi, Z. Zhang, A. Ni, V.J. Dzau // *Circulation Research*. – 2008. – Vol. 103, № 11. – P. 1204 – 1219.
18. Local activation or implantation of cardiac progenitor cells rescues scarred infarcted myocardium improving cardiac function / M. Rota, M.E. Padin – Iruelas, Y. Misao [et al.] // *Circulation Research*. – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 107 – 116.
19. Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy / N. Nagaya, K. Kangawa, T. Itoh [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 8. – P. 1128 – 1135.
20. Donor cell – type specific paracrine effects of cell transplantation for post – infarction heart failure / Y. Shintani, S. Fukushima, A. Varela – Carver [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2009. – Vol. 47, № 2. – P. 288 – 295.
21. Effect of stromal – cell – derived factor 1 on stem – cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy / A.T. Askari, S. Unzek, Z.B. Popovic [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362, № 9385. – P. 697 – 703.
22. Bone marrow cells differentiate in cardiac cell lineages after infarction independently of cell fusion / J. Kajstura, M. Rota, B. Whang [et al.] // *Circulation Research*. – 2005. – Vol. 96, № 1. – P. 127 – 137.

Сведения об авторах

А.Р. Гуральская* – студент

А.Д. Трофимова – студент

Е.А. Шуман – старший преподаватель

Information about the authors

A.R. Gural'skaya* – Student

A.D. Trofimova – Student

E.A. Shuman – Senior Lecturer

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

angelinaguralskaya@gmail.com