

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 внеэмбриональной 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 сопровождалось 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 неубедитель-

ные. 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; Mukhaylichenko 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 иммунопривелигированными и не несут на своей поверхности главного комплекса гистосовместимости 2 типа. Однако в цитируемой работе (Ryan et al., 2005) формулировка иная: мезенхимные СК гипоиммуногенны, 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 гистосовместимо-

сти 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 аутогенной трансплантации 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 действием, 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 (кондиционную среду). 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 долж-

ны применяться для лечения кардиологических больных; использование подобных методов рассматривается как необоснованный 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 Tis. 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., Goldshstein 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 Iu.K., Portnichenko A.G., Naumova A.V. 2013. Hypoxic preconditioning of stem cells as a new approach to