

ОБЗОРЫ

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ. ЧАСТЬ I: МИОКАРД

И. Н. Корсаков¹, В. Л. Зорин^{1,2}, И. И. Еремин¹, А. И. Зорина², К. В. Котенко¹,
П. Б. Копнин^{2,3}, А. А. Пулин¹

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

² Институт стволовых клеток человека, Москва, Россия

³ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Cell technologies for muscle tissue restoration. Part I: myocardium

I. N. Korsakov¹, V. L. Zorin^{1,2}, I. I. Eremin¹, A. I. Zorina², K. V. Kotenko¹, P. B. Kopnin^{2,3}, A. A. Pulin¹

¹ A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia

² Human Stem Cells Institute, Moscow, Russia

³ N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia

В данном обзоре представлены проводимые в настоящее время клинические исследования, посвященные восстановлению сердечной мышцы с использованием клеточных технологий, а также проведен анализ применяемых для этого популяций клеток.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, миокард, клинические исследования, регенеративная медицина.

«Регенеративная медицина» (PM), по мнению многих экспертов, имеет огромный терапевтический потенциал и, с высокой вероятностью, станет следующим прорывом в медицине [1]. Разрабатываемые в настоящее время методы PM направлены на широкий круг заболеваний, включающий в себя не только распространенные в популяции заболевания, в частности, патологию сердечно-сосудистой системы, но и редкие (орфанные) болезни. Несмотря на существенные сложности, связанные с разработкой технологий PM, в целом, и клеточных технологий, в частности, исследования в этих областях привлекают значительное внимание со стороны крупных игроков фармацевтического рынка, что подтверждается возрастающим количеством слияний и поглощений в отрасли [1]. Кроме того, рынок клеточных продуктов демонстрирует устойчивый рост на протяжении последних лет, и ожидается, что совокупный среднегодовой темп роста рынка клеточной терапии в период с 2015 до 2020 г. достигнет 39,5% [2], а объем рынка в 2020 г., по некоторым оценкам, может превысить 2,5 млрд долларов США.

Сегодня индустрия клеточных продуктов для реализации своих задач предлагает три типа решений: готовый клеточный препарат или тканеинженерное медицинское изделие, состоящие из аллогенных клеток; создание персонализированного (аутогенного) клеточного продукта; оборудование и(или) технологии для производства аутогенных клеточных препаратов или медицинских изделий «in situ» (на месте). Каждый тип продуктов имеет ряд преимуществ и недостатков. Так, готовые клеточные продукты (аллогенные) могут быть использованы немедленно после принятия решения о проведении терапии, их использование не сопряжено с необходимостью забора

This review represents ongoing clinical studies devoted to recovery of heart muscle using cell technologies, as well as analysis of applied populations of cells.

Key words: cardiovascular system, myocardium, clinical trials, regenerative medicine.

у пациента биологического материала для последующего выделения и наращивания из него клеточной культуры (как это происходит в случае аутогенных клеточных препаратов). С другой стороны, использование аллогенных клеток обуславливает риски, связанные, например, с неправильным хранением/транспортировкой готового препарата и возможностью развития у пациентов иммунных реакций. Использование проприетарных оборудования и технологий для производства клеточного продукта *in situ*, с одной стороны, оставляет контроль над всем процессингом препарата (забор биологического материала, его обработка и применение) за медицинским центром и позволяет избежать необходимости пересылки биологического материала, а с другой стороны, обуславливает необходимость закупки дорогостоящего оборудования. На сегодняшний день все три типа технологических решений востребованы в зависимости от задач и нозологии.

В настоящий момент на рынке доступно несколько клеточных продуктов, предназначенных для восстановления структур опорно-двигательного аппарата и кожи [1]. Вместе с тем, большое количество клеточных препаратов и тканеинженерных медицинских изделий находится на клинической стадии разработки, что дает надежду на скорое внедрение в клиническую практику значительного числа эффективных клеточных продуктов. Так, в аналитическом отчете T.A. Wang (2013) по рынку PM приведены данные о проведении в настоящее время 196 КИ по применению клеточных продуктов в разных областях медицины [1]. Значительную часть из этих продуктов (более 30%) составляют препараты, предназначенные для лечения пациентов с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда [1]. При этом в большинстве

случаев КИ переходят от фазы II к фазе III. Известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы остаются главной причиной смертности, одной из основных причин утраты трудоспособности и снижения качества жизни [3–5]. Несмотря на разработку достаточно эффективных, научно обоснованных стандартных схем лечения этой серьезной патологии, остаточный риск остается на неприемлемо высоком уровне. Также и результаты лечения острой сердечно-сосудистой патологии, особенно отдаленные, сложно признать удовлетворительными. Эти факторы являются одной из основных причин проведения фундаментальных исследований и разработок новых способов лечения данной патологии, наиболее перспективными из которых признаются методы клеточной терапии. В этой связи, принимая во внимание

прогресс, достигнутый в получении новых субпопуляций «взрослых» стволовых клеток и применяемых для этого технологий, представляется интересным провести анализ используемых в настоящее время клеточных популяций и мониторинг проводимых КИ, посвященных восстановлению миокарда.

Так, при лечении пациентов с патологией миокарда в настоящее время исследуют клеточные препараты, в основе которых лежат аутологичные и аллогенные клетки «широкого спектра действия»: миобласты, выделенные из скелетной мышцы; мононуклеарная клеточная фракция и отдельные субпопуляции клеток, выделенные из костного мозга; мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), выделенные из костного мозга и жировой ткани; кардиосферы (табл.).

Клеточные препараты для восстановления сердечной мышцы

Название компании	Препарат	Технология/тип клеток	Происхождение клеток	Показания	Стадия КИ
Mesoblast, Teva	Revascor	«Взрослые» мезенхимальные клетки-предшественницы (МРС)	Аллогенные	ХСН, ОИМ, хроническая стенокардия	III
Terumo (Harvest Technologies)	ВМАС	МНК-КМ	Аутогенные	СН	I
Cytomedix	ALD-301; ALD-201	ММСК костного мозга	Аутогенные	СН ишемического генеза	II
Cytori	Celution System	СВКФ жировой ткани	Аутогенные	ОИМ, ХСН, рефракторная сердечная недостаточность	II (ХСН), III (ОИМ)
Aastrom	Ixmyelocel-T	ММСК и альтернативно активированные макрофаги костного мозга	Аутогенные	СН, ДКМ	II
Amorocyte (NeoStem)	AMR-001	CD34+ -клетки костного мозга	Аутогенные	ОИМ	II
Athersys	Multi Stem®	ММСК костного мозга	Аутогенные	ОИМ	II
Capricor	Клетки кардиосфер (CDC)	Мало дефференцированные клетки, выделенные из сердечной мышцы	Аутогенные/аллогенные	ИМ	I/II
Cardio3 Biosciences	C-Cure (C3BS-CQR-1)	«Кардиопоэтические клетки»	Аутогенные	ОИМ, ХСН,	III
Cesca	Surg Werks	Клетки, выделенные из костного мозга или периферической крови	Аутогенные	ОИМ	I

ОИМ – острый инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ДКМ – дилатационная кардиомиопатия; МНК-КМ – мононуклеарная клеточная фракция, выделенная из костного мозга; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, СВКФ – стромально-васкулярная клеточная фракция.

Миобласты. Результаты ограниченных КИ по изучению аутологичных миобластов, выделенных из скелетных мышц для лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией, продемонстрировали положительный клинический эффект [6–8]. В частности, исследование безопасности и возможности трансэндокардиального введения скелетных миобластов при помощи катетера пяти большим сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда (фаза I) показало значимое, по сравнению с исходными значениями, увеличение фракции выброса и увеличение толщины стенки сердца, более выраженное в месте введения препарата [6]. В другом исследовании в рамках I фазы определено влияние интрамиокардиального введения миобластов больным тяжелой постинфарктной сердечной недостаточностью во время аортокоронарного шунтирования (АКШ); установлено значимое снижение выраженности ограничения физической активности, вызванной сердечной недостаточностью, а также увеличение фракции выброса после процедуры [8]. Однако последующее многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое КИ (II фаза MAGIC, NCT00102128) по изучению эффективности интрамиокардиального введения миобластов, полученных из скелетных мышц, пациентам с сердечной недостаточностью и с инфарктом миокарда в анамнезе во время выполнения АКШ не показало существенного улучшения функции левого желудочка у больных, подвергнутых введению миобластов, по сравнению с пациентами группы плацебо [9]. Не было выявлено долгосрочного (четыре года после процедуры) положительного эффекта на функцию левого желудочка при трансэндокардиальном введении миобластов больным хронической ишемической кардиомиопатией [10]. Кроме того, результаты проведенных исследований свидетельствуют о возможном повышении риска развития желудочковых аритмий у пациентов, подвергнутых интрамиокардиальному введению миобластов [9, 10].

В своих разработках миобласты, выделенные из скелетных мышц, использует и компания Bioheart Inc. В рандомизированном исследовании IIa фазы препарата миобластов, полученных из скелетных мышц, «Myocell» (исследование SEISMIC) также не было выявлено положительного влияния их подкожного введения на функцию левого желудочка [11]. В настоящее время компания проводит КИ для изучения возможности лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью посредством двух клеточных продуктов. Первый — препарат, состоящий из двух типов клеток: аутогенных миобластов («Myocell») и ММСК, выделенных из жировой ткани («AdipoCell»). Предполагается, что «Myocell» будет способствовать миогенезу в сердечной мышце, в то время как «AdipoCell» — стимуляции в ней ангиогенеза [12]. Второй препарат содержит генномодифицированные миобласты («Myocell SDF-1»), секретирующие повышенное количество фактора стромальных клеток-1 (stromal derived factor-1, SDF-1), которые, как полагают, будут стимулировать не только регенерацию кардиомиоцитов, но и ангиогенез в зоне повреждения миокарда [13].

Мононуклеарная клеточная фракция костного мозга. В течение последнего десятилетия большой интерес исследователей прикован к выделенной из костного мозга мононуклеарной клеточной фракции

(МНК-КМ). Положительный клинический эффект МНК-КМ, как полагают, связан с паракринным механизмом стимуляции ангиогенеза, обусловленным секрецией данной клеточной фракцией факторов роста и цитокинов [14]. Проведенное в 2006–2009 гг. мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ (REPAIR-AMI, NCT00279175, III фаза КИ) по изучению эффективности интракоронарного введения МНК-КМ пациентам с острым инфарктом миокарда (ОИМ) на 3–7 день после реперфузионной терапии показало значимое снижение осложнений ИМ и улучшение сократительной функции левого желудочка через 4 мес., 1 [15–17] и 2 года [18] после ИМ. Вместе с тем, последующие КИ не подтвердили наличия долговременного положительного клинического эффекта МНК-КМ на частоту осложнений инфаркта миокарда и функцию левого желудочка у пациентов, перенесших ОИМ [19–25]. Изучение эффективности применения МНК-КМ при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемической и неишемической природы продемонстрировали противоречивые данные: ряд КИ показали улучшение сократительной способности левого желудочка после введения МНК-КМ [26], в то время как другие — незначительный или даже отрицательный эффект [27–29]. Метаанализ 13 контролируемых рандомизированных слепых плацебо-контролируемых КИ применения МНК-КМ у больных ишемической болезнью сердца и ишемической сердечной недостаточностью показал наличие незначительного улучшения функции левого желудочка и преимущество интрамиокардиального пути введения по сравнению с интракоронарным [26].

ММСК. Секретируемый ММСК широкий спектр биологически активных веществ, влияющих на ангиогенез, функциональную активность резидентных стволовых, прогениторных и специализированных клеток, в том числе кардиомиоцитов, а также способность ММСК к кардиомиоцитарной дифференцировке *in vitro* и *in vivo* в сочетании с иммуномоделирующими свойствами (позволяющими отказаться иммуносупрессии при использовании аллогенных ММСК) делают их перспективными кандидатами для применения в лечении патологии сердца различного генеза [30, 31]. На сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт, свидетельствующий о безопасности и эффективности использования аутогенных ММСК для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Показано улучшение сократительной активности левого желудочка и уменьшение размера рубца у больных ишемической кардиомиопатией в отдаленные сроки после инфаркта миокарда в результате трансэндокардиального интрамиокардиального введения аутологичных ММСК в зону постинфарктного рубца [32]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показан положительный эффект на функцию левого желудочка интракоронарного введения ММСК у больных острым ИМ [33].

Выявлено и преимущество данных клеток по сравнению с МНК-КМ. Так, результаты плацебо-контролируемого КИ I/II фазы TAC-HFT (NCT00768066), целью которого было сравнение эффективности трансэндокардиального введения МНК-КМ и ММСК больным с ишемической кардиомиопатией, свидетельствуют о способности ММСК при эндокардиальном введении

уменьшать площадь поврежденного миокарда, улучшать сократительную активность левого желудочка и снижать выраженность клинических симптомов сердечной недостаточности. Эффект введения МНК-КМ на указанные параметры, с другой стороны, не отличался значительно от эффекта плацебо [34].

Показано также, что не только аутогенные, но и аллогенные ММСК могут быть использованы для восстановления поврежденного миокарда. Так, известны результаты I фазы КИ по изучению воздействия аллогенных МСК-КМ (препарат «MultiStem», Athersys Inc., США) в дозе от 20 до 100 млн. клеток на течение ОМК при их интракоронарном трансдвентициальном введении с использованием микроигольного катетера, свидетельствующие о хорошей переносимости и безопасности введения препарата, а также об улучшении сократительной активности левого желудочка на 4-й мес. после выполнения процедуры [35].

Компания Osiris Therapeutics успешно завершила I фазу двойного слепого плацебо-контролируемого КИ (NCT00114452) по определению возможности внутривенного введения препарата аллогенных ММСК «Prochymal» пациентам с острой фазой первого в анамнезе инфаркта миокарда. При этом результаты КИ продемонстрировали безопасность введения данных клеток в ранние сроки после ОИМ, отсутствие иммунного ответа на вводимые клетки, а также значимые снижение частоты желудочковой тахикардии, улучшение функции внешнего дыхания, физической работоспособности и функции левого желудочка у больных, получавших препарат, по сравнению с пациентами группы плацебо [36]. Основываясь на этих данных компания Osiris Therapeutics инициировала II фазу КИ (NCT00877903) по изучению возможности использования аллогенных ММСК для лечения пациентов с ОИМ [37].

В настоящее время проводится также КИ I/II фазы по изучению безопасности и эффективности применения аллогенных ММСК для лечения пациентов с дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза (POSEIDON-DCM, NCT01392625) [38] и II фаза КИ TRIDENT (NCT02013674) у пациентов с постинфарктной ишемической ХСН [39].

Необходимо отметить, что в КИ I/II фазы по сравнению эффективности применения ауто- и аллогенных ММСК при лечении больных с ишемической кардиомиопатией (POSEIDON, NCT01087996), проведенном с участием 30 пациентов, не удалось выявить различий в эффективности между группами [40].

Заслуживают внимания также разработки компании Mesoblast Ltd., которая представила данные о результатах II фазы рандомизированных слепых плацебо-контролируемых КИ (NCT00721045) препарата «Revascor», состоящего из аллогенных мезенхимальных малодифференцированных клеток (МРС) и показанного для лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью посредством его чрескожного эндомиокардиального введения [41]. Результаты проведенных КИ продемонстрировали безопасность и эффективность данного препарата: выявлено значительное улучшение сердечной деятельности и снижение клинической симптоматики. При этом в течение 22 мес. наблюдений отмечено значимое снижение смертности среди пациентов, прошедших лечение с помощью препа-

рата «Revascor», по сравнению с контролем (2% и 20%, соответственно, $p = 0,02$). В настоящее время получено одобрение FDA на проведение III фазы КИ. Основываясь на полученных данных фазы II КИ (NCT00721045) компания Teva в настоящее время проводит фазу III рандомизированных, плацебо контролируемых КИ с применением аллогенных мезенхимальных малодифференцированных клеток (CER-41750) с участием 1700 пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза, окончательные результаты которых ожидаются в 2016 г.

Представляют интерес КИ, проводимые в настоящее время компанией Cardio3 Biosciences (рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое КИ, фаза III, CHART-2) по изучению применения препарата «C-Cure» (так называемые «кардиопозитивные» клетки, полученные репрограммированием аутогенных ММСК костного мозга) при его интравентрикулярном введении для лечения пациентов с СН ишемического генеза. Результаты предыдущих КИ (фаза II) показали значительное улучшение сердечной деятельности и клинической симптоматики у пациентов, терапия которых была дополнена эндомиокардиальным введением препарата «C-Cure» [42].

Стромально-васкулярная клеточная фракция, выделенная из жировой ткани (СВКФ). СВКФ представляет собой уникальный клеточный комплекс, содержащий ММСК (которые являются ключевым компонентом СВКФ), эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и их предшественники, перициты, фибробласты, клетки крови, включая В- и Т-лимфоциты [43]. Следует отметить, что жировая ткань взрослого человека наиболее богата ММСК по сравнению с другими их источниками (в частности, в 1 см³ этой ткани содержится в 100–1000 раз больше клеток, чем в 1 см³ костного мозга) [44]. Это дает возможность из липоаспирата объемом, например, 200 мл выделить (причем, без культивирования) 10⁹ мононуклеарных клеток СВКФ, среди которых доля ММСК составляет от 10% до 35% [43, 45].

Компания Cytocri разработала устройство «Celution 800/CRS Device (Cytocri Therapeutics, Inc., США), которое позволяет непосредственно в операционной, сразу после липосакции, в течение 80 мин получить СВКФ в закрытой стандартизированной системе. Результаты фазы I КИ APOLLO (NCT00442806) по применению СВКФ для лечения сердечной патологии (ОИМ), проведенные Cytocri, продемонстрировали безопасность и эффективность использования данных клеток при их интракоронарном введении [46]. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого КИ PRECISE (NCT00426868), в котором СВКФ выделенные «вручную», вводили интрамиокардиально пациентам с ишемической ХСН, также показали положительное влияние на состояние миокарда левого желудочка и сердечную деятельность [47].

В настоящее время исследования по изучению возможности применения СВКФ для лечения пациентов с сердечной недостаточностью продолжаются. В частности, компания «Cytocri» проводит рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые КИ по изучению безопасности и эффективности интрамиокардиального и интракоронарного введения СВКФ: II фаза ADVANCE (NCT01216995) для лечения пациентов с ОИМ [48], II фазы ATHENA

(NCT01556022) [49] и ATHENA II (NCT02052427) [50] для лечения пациентов с ишемической ХСН.

Наряду с СВКФ, изучают также и возможность применения чистой фракции ММСК жировой ткани для лечения пациентов с сердечной недостаточностью. Компания Bioheart объявила о положительных результатах фазы I КИ по изучению безопасности и эффективности препарата «AdipoCell», представляющего собой культивированные аутогенные ММСК, выделенные из жировой ткани пациента [51].

Субпопуляции клеток, выделенных из костного мозга и периферической крови, также признаны перспективными терапевтическими агентами для лечения пациентов с ОН и ХСН ишемического генеза. Показана высокая ангиогенная и антиапоптотическая активность клеток, экспрессирующих CD34⁺ и CD133⁺, а также их способность стимулировать восстановление миобластов [52, 53]. Проведенные КИ по изучению интракоронарного введения препаратов, содержащих CD34⁺ и CD133⁺-клетки костного мозга и периферической крови, большим ОИМ подтвердили их способность улучшать функциональное состояние миокарда, его перфузию, а также снижать выраженность постинфарктных изменений [54–57]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом КИ II фазы (ACT34-CMI, NCT00300053) по изучению безопасности и эффективности интрамиокардиального введения аутогенных CD34⁺-клеток больным рефрактерной ишемией миокарда, проведенном Baxter Healthcare Corp., показана способность этих клеток значимо снижать частоту ишемических атак и повышать физическую работоспособность данной категории пациентов [58]. В настоящее время проводится КИ II фазы (COMPARE-AMI) для лечения пациентов с сердечной недостаточностью с применением CD133⁺-клеток костного мозга [59]. Той же группой исследователей проводится пилотное КИ (IMPACT-CABG) по изучению возможности введения CD133⁺-клеточной фракции в реваскуляризуемый миокард больных с ишемической кардиомиопатией во время АКШ. Опубликованы предварительные результаты, свидетельствующие о выполнимости и безопасности данной процедуры [60]. В активной стадии находится рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ II фазы PreSERVE-AMI (NCT01495364) по изучению применения препарата AMR-001 (CD34⁺) для лечения пациентов с ОИМ [61]. Вместе с тем, следует отметить, что результаты фазы III КИ по изучению CD133⁺-клеток для лечения пациентов после АКШ (Cardio133, NCT00462774) посредством интрамиокардиального введения данных клеток не подтверждают пока значимого положительного эффекта на функцию левого желудочка и клиническую симптоматику, за исключением некоторого уменьшения размеров рубца миокарда, а также некоторого улучшения регионально-го кровообращения [62].

Клетки кардиосфер (cardiosphere-derived cardiac cells, CDC-клетки) представляют собой клетки сферических кластеров недифференцированных клеток, получаемых при культивировании популяций,

выделенных из биоптата эндомиокарда пациента. CDC-клетки не являются кардиомиоцитами. Они не регистрируются в сердце через определенное время после интракоронарной инфузии. Предполагается, что CDC-клетки оказывают паракринный эффект в зоне повреждения миокарда, тем самым стимулируя активность резидентных клеточных популяций [63]. Результаты ограниченного КИ (CADUCEUS, NCT00893360) показали безопасность применения CDC-клеток у пациентов с инфарктом миокарда, существенное уменьшение размеров рубца и улучшение функций миокарда при интракоронарном введении [64, 65]. В настоящее время проводится мультицентровое рандомизированное двойное слепое КИ I/II фазы ALLSTAR (NCT01458405) по изучению безопасности и эффективности интракоронарного введения препарата аллогенных CDC-клеток (CAP-1002) для лечения пациентов с инфарктом миокарда [66].

Наряду с компанией Cytocri по пути разработок технологий «in situ» идет и компания «Aastrom Biosciences», разработавшая устройство, позволяющее из 50 мл аспирата костного мозга пациента получить мультиклеточный препарат («Ixmuelocel-T»), который содержит комплекс клеток, включающий гранулоциты, моноциты и клетки-предшественницы миелопоэза, Т и В-лимфоциты и клетки-предшественницы лимфоидного ряда, CD90⁺-ММСК и альтернативно активированные макрофаги (CD45⁺/CD14⁺). При этом в процессе культивирования происходит селективная экспансия двух ключевых типов клеток: ММСК и альтернативно активированных макрофагов, отвечающих за продукцию противовоспалительных и проангиогенных факторов [67]. Предполагается, что такой комплекс клеток будет значительно эффективнее способствовать регенерации поврежденной сердечной ткани по сравнению с моноклеточными препаратами [68, 69]. Результаты КИ IIa фазы IMPACT-DCM (NCT00765518) показали эффективность интрамиокардиального введения препарата, выражающуюся в снижении частоты осложнений и улучшении клинической симптоматики у пациентов с ишемической ДЖМ [70]. В настоящее время проводится IIb фаза данных исследований. Продолжается также и КИ IIa CATHETER-DCM (NCT01020968) по изучению влияния трансэндокардиального введения препарата на сердечную деятельность пациентов с ишемической и неишемической дилатационной кардиомиопатией [71].

Таким образом, можно заключить, что ряд КИ, в которых исследуется применение широкого спектра клеточных продуктов для восстановления сердечной мышцы, находятся в настоящее время на финальной стадии (III фаза) и, с высокой вероятностью, можно ожидать в ближайшие годы выхода данных клеточных продуктов на рынок РФ.

Благодарности

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-25-00166).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Wang T. A. Survey of current landscape in regenerative medicine. Fast evolving field albeit accompanied by high risk. Mizuho Industry Focus 2013; 141: 1-39.

2. Stem cell therapy market by treatment mode (Autologous & Allogeneic), therapeutic applications (CNS, CVS, GIT, Wound

Healing, Musculoskeletal, Eye, & Immune System) -regulatory landscape, pipeline analysis & global forecasts to 2020. <http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/stem-cell-technologies-and-global-market-48.html>; 2014.

3. Nichols M., Townsend N., Luengo-Fernandez R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups

in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *European cardiovascular disease statistics. Sophia antipolis: European Heart Network, Brussels*; 2012.

4. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2095-128.

5. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2013; 127: 143-52.

6. Smits P. C., van Geuns R-J. M., Poldermans D. et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 2063-9.

7. Steendijk P., Smits P. C., Valgimigli M. et al. Intramyocardial injection of skeletal myoblasts: long-term follow-up with pressure-volume loops. *Nat. Clin. Pr. Cardiovasc. Med.* 2006; 3 Suppl 1: S94-100.

8. Menasché P., Hagege A. A., Vilquin J-T et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1078-83.

9. Menasché P., Alfieri O., Janssens S. et al. The myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 2008; 117: 1189-200.

10. Veltman C. E., Soliman O. I., Geleijnse M. L. et al. Four-year follow-up of treatment with intramyocardial skeletal myoblasts injection in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1386-96.

11. Duckers H. J., Houtgraaf J., Hehrlein C. et al. Final results of a phase IIa, randomised, open-label trial to evaluate the percutaneous intramyocardial transplantation of autologous skeletal myoblasts in congestive heart failure patients: the SEISMIC trial. *EuroIntervention* 2011; 6: 805-12.

12. Bioheart Inc. Bioheart announces clinical trials in India. <http://www.bioheartinc.com/assets/press/BIOHEARTANNOUNCESCLINICALTRIALSININDIA.pdf>; 2014

13. Kamihata H., Matsubara H., Nishie T. et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001; 104: 1046-52.

14. Kamihata H., Matsubara H., Nishie T. et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001; 104: 1046-52.

15. Schächinger V., Erbs S., Elsässer A. et al. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2775-83.

16. Schächinger V., Erbs S., Elsässer A. et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1210-21.

17. Dill T., Schächinger V., Rolf A. et al. Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodeling in acute myocardial infarction study (REPAIR-AMI) cardiac magnetic resonance imaging substudy. *Am. Heart J.* 2009; 157: 541-7.

18. Assmus B., Rolf A., Erbs S. et al. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3: 89-96.

19. Beines J. O., Hopp E., Lunde K. et al. Long-term results after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: the ASTAMI randomised, controlled study. *Heart* 2009; 95: 1983-9.

20. Wollert K. C., Meyer G. P., Lotz J. et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 141-8.

21. Meyer G. P., Wollert K. C., Lotz J. et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2978-84.

22. Hirsch A., Nijveldt R., van der Vleuten P. A. et al. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1736-47.

23. Traverse J. H., Henry T. D., Pepine C. J. et al. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction: the TIME randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 2380-9.

24. Tendera M., Wojakowski W., Ruzyllo W. et al. 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 intracor. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1313-21.

25. Sürder D., Manka R., Lo Cicero V. et al. Intracoronary injection of bone marrow derived mononuclear cells, early or late after acute myocardial infarction: effects on global left ventricular function four months results of the SWISS-AMI trial. *Circulation* 2013; 127: 1968-79.

26. Wen Y., Chen B., Wang C. et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy for patients with ischemic heart disease and ischemic heart failure. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012; 12: 1563-73.

27. Perin E. C., Willerson J. T., Pepine C. J. et al. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial. *JAMA* 2012; 307: 1717-26.

28. Beeres S. L. M., Bax J. J., Dibbets-Schneider P. et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with chronic myocardial infarction and severe left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1094-8.

29. Hendriks M., Hensen K., Clijsters C. et al. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial. *Circulation* 2006; 114: 1101-7.

30. Williams A. R., Hare J. M. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ. Res.* 2011; 109: 923-40.

31. Choi Y-H., Kurtz A., Stamm C. Mesenchymal stem cells for cardiac cell therapy. *Hum. Gene Ther.* 2011; 22: 3-17.

32. Williams A. R., Trachtenberg B., Velazquez D. L. et al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling. *Circ. Res.* 2011; 108: 792-6.

33. Chen S., Fang W., Ye F. et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 92-5.

34. Heldman A. W., Dified D. L., Fishman J. E. et al. Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial. *JAMA* 2014; 311 (1): 62-73.

35. Penn M. S., Ellis S., Gandhi S. et al. Adventitial delivery of an allogeneic bone marrow-derived adherent stem cell in acute myocardial infarction: phase I clinical study. *Circ. Res.* 2012; 110 (2): 304-11.

36. Hare J. M., Traverse J. H., Henry T. D. et al. 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: 2277-22.

37. Prochymal® (Human Adult Stem Cells) Intravenous Infusion Following Acute Myocardial Infarction (AMI), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00877903>.

38. Percutaneous stem cell injection delivery effects on neomyogenesis in dilated cardiomyopathy (POSEIDON-DCM), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01392625>.

39. The transendocardial stem cell injection delivery effects on neomyogenesis study (Trident), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02013674>.

40. Hare J. M., Fishman J. E., Gerstenblith G. et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 2369-79.

41. Mesoblast Ltd. Preliminary final report For the year ending 30 June 2014, <http://ir.mesoblast.com/DownloadFile.axd?file=/Report/ComNews/20140826/01546079.pdf>.

42. Bartunek J., Behfar A., Dolatabadi D. et al. Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: the C-CURE (Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (23): 2329-38.

43. Yoshimura K., Suga H., Eto H. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen. Med.* 2009; 4 (2): 265-73.

44. Tiryaki T., Findikli N., Tiryaki D. Staged stem cell-enriched tissue (SET) injections for soft tissue augmentation in hostile recipient areas: a preliminary report. *Aesth. Plast. Surg.* 2011; 35 (6): 965-71.

45. Yoshimura K., Sato K., Matsumoto D. Cell-assisted lipotransfer for breast augmentation: grafting of progenitor-enriched fat tissue autologous fat transfer. In: *Autologous fat transfer*. Springer 2010; P. 261-71.

46. Houtgraaf J. H., den Dekker W. K., van Dalen B. M. et al. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 539-40.

47. Perin E. C., Sanz-Ruiz R., Sánchez P. L. et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *Am. Heart J.* 2014; 168: 88-95.

48. Safety and efficacy of adipose derived regenerative cells (ADRCs) delivered via the intracoronary route in the treatment

of patients with ST-elevation acute myocardial infarction (ADVANCE), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01216995>.

49. Safety and feasibility trial of adipose-derived regenerative cells in the treatment of chronic myocardial ischemia (ATHENA), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01556022>.

50. Safety & efficacy of adipose-derived regenerative cells in the treatment of chronic myocardial ischemia (ATHENA II), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02052427>.

51. Bioheart Inc. announces update on phase i adipose stem cell trial, <http://www.bioheartinc.com/assets/press/3PHASEIADIPOSESTEMCELLTRIAL.pdf>.

52. Kocher A. A., Schuster M. D., Szabolcs M. J. et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat. Med.* 2001; 7: 430-6.

53. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S. et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.

54. Schachinger V., Assmus B., Britten M. B. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1690-9.

55. Bartunek J., Vanderheyden M., Vandekerckhove B. et al. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation* 2005; 112: 1178-83.

56. Li Z., Zhang M., Jing Y. et al. The clinical study of autologous peripheral blood stem cell transplantation by intracoronary infusion in patients with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2007; 115: 52-6.

57. Quyyumi A. A., Waller E. K., Murrow J. et al. CD34 (+) cell infusion after ST elevation myocardial infarction is associated with improved perfusion and is dose dependent. *Am. Heart J.* 2011; 161: 98-105.

58. Losordo D. W., Henry T. D., Davidson C. et al. Intramyocardial, autologous CD34⁺ cell therapy for refractory angina. *Circ. Res.* 2011; 109 (4): 428-36.

59. Mansour S., Roy D. C., Bouchard V. One-year safety analysis of the COMPARE-AMI Trial: comparison of intracoronary injection of CD133 bone marrow stem cells to placebo in patients after acute

myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Bone Marrow Res.* 2011; 2011: 385124.

60. Forcillo J., Stevens L. M., Mansour S. et al. Implantation of CD133⁺ stem cells in patients undergoing coronary bypass surgery: IMPACT-CABG pilot trial. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29: 441-7.

61. AMR-001 versus placebo post ST-segment elevation myocardial infarction (PreSERVE-AMI), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01495364>.

62. Nasser B. A., Ebell W., Dandel M. et al. Autologous CD133⁺ bone marrow cells and bypass grafting for regeneration of ischaemic myocardium: the Cardio133 trial. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1263-74.

63. Li T-S., Cheng K., Malliaras K. et al. 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: 942-53.

64. Makkar R. R., Smith R. R., Cheng K. et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomized phase 1 trial. *Lancet* 2012; 379: 895-904.

65. Malliaras K., Makkar R. R., Smith R. R. et al. 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: 110-22.

66. Allogeneic heart stem cells to achieve myocardial regeneration (ALLSTAR), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01458405>.

67. Bartel R. L., Cramer C., Ledford K. et al. The Aastrom experience. *Stem Cell Res. Ther.* 2012; 3: 26.

68. Shireman P. K. The chemokine system in arteriogenesis and hind limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2007; 45 Suppl A: A48-56.

69. van Weel V., van Tongeren R. B., van Hinsbergh V. W. et al. Vascular growth in ischemic limbs: a review of mechanisms and possible therapeutic stimulation. *Ann. Vasc. Surg.* 2008; 2: 582-97.

70. Henry T. D., Traverse J. H., Hammon B. L. et al. Safety and efficacy of ixmyelocel-T: an expanded, autologous multi-cellular therapy, in dilated cardiomyopathy. *Circ. Res.* 2014; 115: 730-7.

71. Use of Ixmyelocel-T (Formerly Catheter-based cardiac repair cell [CRC]) treatment in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01020968>.

Поступила: 20.09.2014