



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проблемы и перспективы терапии ишемической болезни сердца мезенхимальными стволовыми клетками

М.А. Конопляников, А.В. Аверьянов, В.А. Кальсин

ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

Обзор посвящен анализу проблемы использования мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Детально рассматриваются преимущества МСК, стратегии их модификации для улучшения регенеративного потенциала, возможности использования биоматериалов в качестве носителей для МСК. Представлены результаты наиболее важных доклинических и клинических исследований МСК для терапии ИБС.

Ключевые слова. *Ишемическая болезнь сердца, мезенхимальные стволовые клетки, клеточная терапия, регенеративная медицина.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 61-72.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — это одна из главных причин смертности и инвалидности стареющего населения [1]. Одним из механизмов ее развития является некроз и апоптоз кардиомиоцитов, что в конечном итоге приводит к возникновению сердечной недостаточности [2]. В свою очередь, подавление апоптоза кардиомиоцитов в экспериментах на животных вызывало улучшение функции сердца [3-7]. Ранее считалось, что кардиомиоциты не способны пролиферировать в сердце взрослого человека. Однако относительно недавно было установлено, что во взрослом человеческом организме кардиомиоциты сохраняют небольшую способность к обновлению, хотя ежегодно обновляются только около 1% клеток данного типа у людей в возрасте 20 лет и примерно 0,4% — в возрасте 75 лет [8]. Тем не менее, у пациентов с острым инфарктом миокарда около 4% кардиомиоцитов в периинфарктной зоне позитивны по маркеру клеточной

пролиферации Ki-67 [9]. У них также наблюдается повышенная экспрессия специфических генов, способствующих делению кардиомиоцитов и их выходу из состояния задержки клеточного цикла [10]. Включение механизмов локальной клеточной пролиферации при повреждении миокарда, тем не менее, не приводит к реальной регенерации поврежденного миокарда [5]. С начала 2000-х годов активно изучается возможность применения регенеративных технологий для лечения ИБС [4]. Наибольший опыт, в том числе в клинических исследованиях, накоплен при использовании стволовых клеток костного мозга (КМСК), а также культивируемой субпопуляции КМСК — мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

КМСК представляют собой смешанную клеточную популяцию, включающую в себя МСК, гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), эндотелиальные клетки-предшественницы (ЕРС). Исследования на животных с инфарктом миокарда показали, что КМСК могут уменьшать размер инфаркта и улучшать фракцию выброса левого желудочка [11,12], выделяя биологически активные факторы, которые заметно ограничивают повреждение миокарда. Хотя теоретически аутологичные (собственные) КМСК являются предпочтительными для клинического применения, их общая популяция, выделяемая из костного мозга пациентов с хроническими заболеваниями, обычно плохо культивируется *in vitro*, поэтому их использование ограничено недостаточным количеством клеточного материала.

Изучая различные субпопуляции клеток костного мозга, исследователи пришли к выводу, что для клинического использования наиболее перспективными являются МСК. МСК — одни из самых удобных типов стволовых клеток взрослого организма, так как они, с

Адрес: Москва, Ореховый бульвар, д. 28, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. e-mail: mkonopl@mail.ru

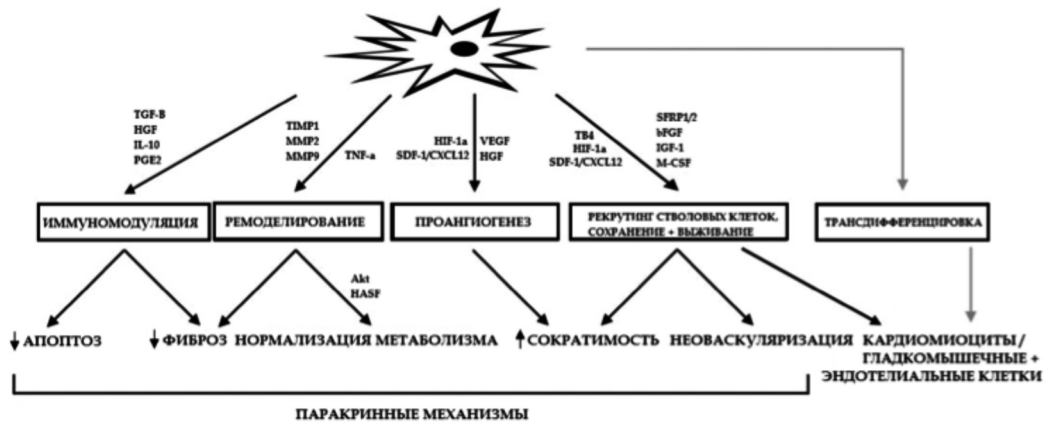


Рис. 1. Механизмы действия МСК [19]

одной стороны, могут быть легко выделены не только из костного мозга, но и других тканей (жировой ткани, пуповинной и периферической крови и еще некоторых источников), а, с другой стороны, их достаточно легко можно размножить в клеточной культуре и при необходимости дифференцировать в различные виды клеток: адипоциты, остеобласты, хондроциты, клетки мышечной ткани (миобласты и кардиомиоциты) и нервной ткани [13-15]. Правда, при трансплантации МСК степень их спонтанной дифференцировки в кардиомиоциты мала [16]. Наиболее важным терапевтическим эффектом трансплантации МСК при ИБС является их паракринный эффект. МСК секретируют многочисленные цитокины и ростовые факторы, стимулирующие выживание, рост и дифференцировку других клеток в зоне инфаркта миокарда, включая резидентные сердечные стволовые клетки [17]. МСК обладают иммуномодуляторным и антифибротическим действием, стимулируют ангиогенез в зоне ишемического повреждения (рис. 1). Важным свойством МСК является их способность к хомингу, т.е. к миграции в поврежденную ткань, где требуется процесс регенерации. Более того, МСК являются иммуноприлегированными клетками [18], поэтому аллогенные (человеческие донорские) МСК могут успешно применяться наряду с аутологичными (собственными) МСК.

Модификация МСК *in vitro*

Модификация МСК *in vitro* проводится для улучшения их биологических функций, играющих роль при последующей трансплантации *in vivo*. К таковым относятся способность к хомингу, т.е. к миграции в поврежденную ткань, выживание в условиях ишемии, пролиферация, синтез паракринных факторов, способность к трансдифференцировке. Рассмотрим подробнее методы, используемые для модификации МСК.

Прекодиционирование МСК. При инфаркте приток крови к части миокарда прерывается, а кардиомиоциты получают недостаточно кислорода, уровень которого падает до 0,2% [20]. Вскоре после этого, сочетание остаточной тканевой гипоксии, окислительного стресса при “ишемии-реперфузии”, гибели кардиомиоцитов и при-

тока воспалительных клеток создает враждебную среду для трансплантируемых в поврежденный миокард стволовых клеток. В физиологических условиях МСК постоянно находятся в костном мозге в условиях низкого содержания кислорода (около 2%) [21], поэтому можно предположить, что МСК должны быть достаточно толерантны к ишемии. Для еще большего увеличения присущей МСК устойчивости их подвергают прекодиционированию (предшествующей трансплантации инкубации) с различными факторами. Так, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что МСК, подвергавшиеся воздействию гипоксии, продуцируют повышенное количество транскрипционных и ростовых факторов, включая VEGF, HIF-1α, survivin и Bcl-2, способствующих выживанию клеток, по сравнению с МСК, инкубированными в нормальных условиях [22]. Повышенная выживаемость и функциональные преимущества прекодиционированных в условиях гипоксии МСК были продемонстрированы при их трансплантации на моделях инфаркта миокарда [22] и диабетической кардиомиопатии [23].

Гипоксическое прекодиционирование может иметь преимущества для улучшения выживаемости клеток через индукцию и стабилизацию внутриклеточного HIF-1α, который подвергается ядерной транслокации для связывания с несколькими важными промоторами. Дальнейшая мишень, на которую он может повлиять – глюкозо-6-фосфатный транспортер, повышающий содержание глюкозы в клетках через усиление глюконеогенеза. Кроме того, МСК могут быть прекодиционированы с агентами, вызывающими образование оксида азота [24], с перекисью водорода или с диазоксидом [23] для повышения их выживаемости и паракринного эффекта.

Диазоксид известен как стимулятор открытия митохондриальных АТР-чувствительных калиевых каналов (Mito-KATP), которое, как считается, обеспечивает защиту клетки при ишемическом стрессе. Недолгая инкубация МСК с диазоксидом улучшает клеточную резистентность благодаря повышенному образованию факторов, способствующих выживаемости, а также сигнальных факторов (VEGF, HGF, NF-κB, факторы Akt

сигнального пути, *microRNA-146a* и др.) [25,26]. На протяжении нескольких десятилетий было известно, что белки теплового шока (HSP) играют ключевую роль в защите клетки от целого ряда экологических стрессовых факторов. Транскрипция белков HSP может быть индуцирована в культивируемых клетках под действием гипертермии (например, инкубации в течение 1 ч при 42°C). Это было применено для прекондиционирования скелетных миобластов с целью увеличения их приживаемости в миокарде *in vivo* [27], в то время как МСК были генетически модифицированы для повышенной экспрессии различных белков HSP перед трансплантацией [28,29]. Хотя конкретные механизмы действия белков HSP на МСК остаются неопределенными, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эти белки ингибируют регуляторы сигнальных путей некроза и апоптоза и в конечном итоге активируют Akt. Более того, они могут также повышать трофические свойства МСК путем усиления секреции различных растворимых факторов, таких как VEGF, FGF-2 и IGF-1 [28]. Различные фармакологические препараты применяли либо в сочетании с МСК, либо в качестве дополнительной терапии в момент трансплантации клеток (статины [30,31], силденифил [32]), либо для прекондиционирования клеток (например, ингибиторы фосфодиэстеразы [33], модуляторы сигнальных путей ангиотензина II [34] и нейропептида Y [35]). Недавно было высказано предположение, что блокада ангиотензина II может усиливать трансдифференцировку человеческих МСК в направлении кардиомиоцитов [34].

Привлекательность прекондиционирования обусловлена простотой его выполнения в экспериментальных и клинических условиях. Однако, природа МСК является достаточно сложной, особенно в свете транслокации клеток из контролируемого микроокружения в культуре в динамичное и непредсказуемое микроокружение поврежденного сердца. Одной из первоочередных задач в области оптимизации клеточной терапии является расшифровка наиболее важных сигнальных путей, вовлеченных в процессы клеточного выживания и осуществления репаративной функции клетки при трансплантации, поэтому стратегия прекондиционирования должна быть направлена на максимальное извлечение предполагаемой в данном контексте пользы.

Усиление эффекта паракринных факторов. Как описано выше, значительная часть репаративного потенциала МСК при ИБС связана с продукцией широкого спектра растворимых паракринных факторов. Значительные усилия были направлены на укрепление этого паракринного потенциала с использованием либо методов переноса соответствующих генов, либо преинкубации с агентами, вызывающими повышенную экспрессию цитокинов или ростовых факторов.

VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) является важным регулятором индуцированного МСК васкулогенеза и ангиогенеза [36] и во время гипоксии может повышенно производиться в МСК через индукцию HIF-1 α . Преинкубация МСК с TGF- α [37], SDF-1 α [38]

и липополисахаридами [39] приводила к увеличению клеточной продукции VEGF, который улучшал выживание клетки после трансплантации, ангиогенез и восстановление миокарда на моделях инфаркта у грызунов. Аденовирусная трансфекция крысиных МСК геном человеческого VEGF165 также оказалась успешной “гибридной” стратегией трансплантации клеток и генной терапии для усиления терапевтического ангиогенеза после инфаркта миокарда [40].

IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-1) также обладает плейотропной активностью и влияет на рост, пролиферацию и выживание клеток, преимущественно путем активации сигнальных путей Akt и MAP-киназы. Прекондиционирование МСК с IGF-1 усиливало хоминг и приживание клеток в миокарде после системного введения и обеспечивало им функциональные преимущества перед обычными МСК [41].

Важным компонентом паракринного эффекта МСК является их способность привлекать соответствующие клетки, включая кроветворные, эндотелиальные или сердечные прогениторные клетки, к зоне повреждения миокарда. SDF-1 α и его G-белковый трансмембранный рецептор (CXCR4) выполняют ключевую роль в привлечении клеток из костного мозга в зону инфарктного миокарда [42]. Сразу же после инфаркта уровень SDF-1 α в сыворотке крови и в миокарде быстро увеличивается и достигает пика через 48 и 72 ч, соответственно, а затем возвращается к исходному уровню. Это способствует хомингу прогениторных клеток в зону повреждения миокарда, включая циркулирующие проангиогенные CD34+ клетки, которые способствуют неоваскуляризации. Кроме того, SDF-1 α может оказывать прямое проангиогенное воздействие, индуцируя экспрессию в клетках HIF-1 α and VEGF [43]. На моделях сердечно-сосудистых заболеваний механизмами SDF-1 α /CXCR4 манипулировали различными способами для оказания благотворного влияния на функцию миокарда и перфузию, а также для усиления репаративных свойств трансплантируемых МСК. В одном из исследований на модели инфаркта миокарда у грызунов SDF-1 α вводили непосредственно в миокард как дополнение к внутривенной инъекции МСК, что привело к большему хомингу и приживлению экзогенных клеток в сердце реципиента, причем данный эффект мог быть устранен при добавлении функционального блокирующего антитела [44]. Преинкубация МСК с SDF-1 α давала также промитогенный и антиапоптотический эффекты в процессе инкубации *in vitro* с перекисью водорода и после трансплантации в инфарктный миокард [38]. В последнем случае это сопровождалось уменьшением размеров зоны инфаркта и фиброза, а также улучшением функции сердца, по сравнению с обычными МСК. Аналогичное улучшение свойств МСК наблюдалось и при трансдукции клеток для стабильно повышенной экспрессии SDF-1 α [45]. После трансплантации в сердце трансдуцированные МСК были более резистентными к апоптозу и лучше приживались, чем немодифицированные МСК, что привело к

снижению осаждения коллагена и экспрессии матричных металлопротеиназ. В других доклинических исследованиях использовали МСК, которые гиперэкспрессировали HGF [46] и другие факторы (например, CCR1 [47]), для повышения их терапевтического потенциала. Дополнительные преимущества были получены при осуществлении двойной трансфекции МСК генами VEGF и SDF-1 α [48].

В настоящее время в рамках программы РАН “Фундаментальные науки – медицине” Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и МРНЦ Минздрава ведут исследования препарата с выраженными ранозаживляющими свойствами – метапрогерола и его химических аналогов как возможных лекарственных средств, перспективных для использования в качестве агентов сопровождения трансплантаций МСК и других типов стволовых клеток взрослого организма [49]. Было показано, что введение метапрогерола крысам с индуцированной доксорубицином кардиомиодистрофией на фоне системной трансплантации МСК, выращенных в культуре клеток крысиного костного мозга, значительно ускоряет восстановление поврежденной сердечной мышцы по сравнению с таковым при введении только одних стволовых клеток. Так как подобный эффект стимуляции регенеративного потенциала был выявлен в экспериментальных моделях и для ряда других типов стволовых клеток взрослого организма (ГСК, частично коммитированные потомки ГСК и стволовые клетки эпителия тонкого кишечника), это дало возможность предположить, что эффекты метапрогерола реализуются неким общим механизмом, затрагивающим состояние “микроокружения” стволовых клеток, находящихся в стационарном состоянии в так называемых “нишах”. Данный механизм может предполагать стимуляцию продукции ключевых цитокинов и ростовых факторов, которые возможно продуцируются местными популяциями МСК, форми-

рующими преимущественно эти “ниши”. Можно надеяться, что на этом пути со временем будут получены лекарственные агенты, которые будут использоваться во время трансплантации стволовых клеток при тяжелых заболеваниях жизненно важных органов, в том числе сердечной мышцы различного генеза.

Активация цитопротекторных путей. Цитокины, описанные выше, осуществляют сложные взаимодействия с различными клеточными и тканевыми субстратами. Их способность защищать клетки от гибели в значительной степени регулируется через воздействие на механизмы сигнального пути Akt (рис. 2). Ген Akt кодирует серинтреониновую протеинкиназу, которая при активации стимулирует дальнейшие сигнальные пути (например, PI3K/mTOR) и в конечном итоге ингибирует BAD (белок из семейства Bcl-2) и, наоборот, активирует NF κ B [50]. Это приводит к подавлению апоптоза и транскрипции генов, повышающих выживаемость клеток, соответственно [51].

Активация экспрессии гена Akt также стимулирует ангиогенез и преодоление состояния остановки клеточного цикла [52]. Соответственно, манипуляции с механизмами сигнального пути Akt в стволовых клетках могут быть использованы для оптимизации выживания как трансплантируемых клеток, так и клеток сердца и сосудов организма-хозяина. Dzaи и соавт. показали, что репаративные свойства МСК в основном обусловлены паракринным эффектом и могут быть существенно улучшены путем генетической модификации МСК для гиперэкспрессии Akt [53,54]. Преимущества Akt-трансфицированных МСК перед нетрансформированными клетками были продемонстрированы *in vivo* не позднее 72 ч после трансплантации в инфарктный миокард крысы. В частности, были выявлены значительное ослабление апоптоза сердечных клеток, усиление приживления МСК и стимуляция образования VEGF, HGF и IGF-1 в миокарде. Впечатляющие результаты были получены даже при использовании только кондиционной среды из-под культур Akt-трансфицированных МСК, что подчеркивало паракринную основу их цитопротекторных и репаративных свойств. Совсем недавно было также установлено, что клеточная терапия ИМ с использованием Akt-трансфицированных МСК также сопровождается восстановлением нормальной метаболической функции сердца с ограниченным использованием высокоэнергетических фосфатов и нормализацией рН миокарда и метаболизма глюкозы [55]. Геномный анализ показал, что в Akt-трансфицированных МСК повышено содержание белка Sfrp2 – ключевого медиатора цитопротекторных паракринных свойств этих клеток [56].

Другой стратегией, используемой для усиления цитопротекторных свойств МСК, является их модификация для гиперэкспрессии интегрин-связанной киназы (ILK) [57] и гем-

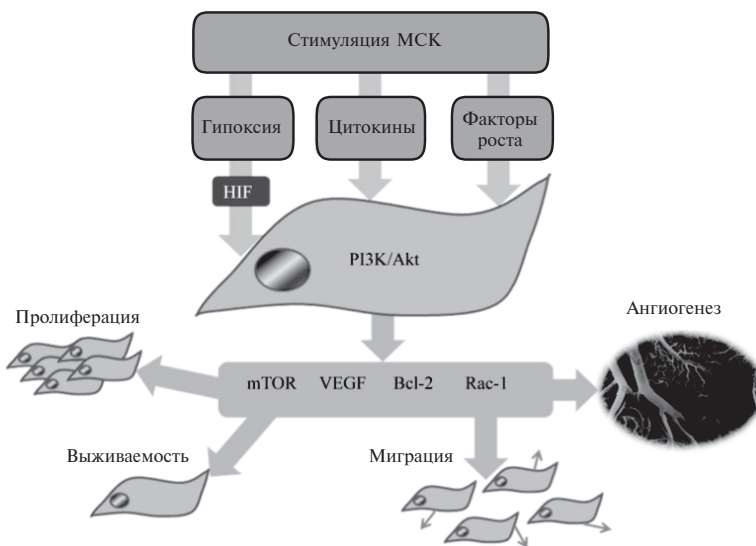


Рис. 2. Активация PI3K/Akt сигнального пути в МСК [52]

циклооксигеназы-1 (НО-1) [58]. Гемциклооксигеназа-1 разрушает гем до билирубина, монооксида углерода и свободного железа и оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, антиапоптотическое и проангиогенное действие. Повышенная экспрессия НО-1 в МСК усиливает выживаемость пересаживаемых клеток и улучшает функцию левого желудочка сердца свиньи на модели развития реакции “ишемии-реперфузии” [58].

В целом описанные выше исследования демонстрируют большие возможности повышения трофического потенциала МСК, их устойчивости к стрессу и апоптозу, а также улучшения их способности к репарации сердца. Кроме того, они помогли раскрыть многие из основных молекул и сигнальных путей, регулирующих функции стволовых клеток взрослого организма (выживание, пролиферацию и миграцию). На сегодняшний день необходима разработка технологий клинического применения данных стратегических методов. Хотя генетическая модификация МСК и других типов клеток поднимает ряд нормативных вопросов, касающихся безопасности применения клеток, уже были получены некоторые результаты. Так, например, в клиническом исследовании ENACT-AMI (NCT00936819) пациентам с обширным инфарктом миокарда вводят циркулирующие мононуклеарные клетки (MNC), трансфицированные геном человеческой эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [59]. В другом клиническом исследовании (MESAMI II), которое проводится на основании результатов доклинического исследования на модели грызунов [60], изучаются МСК, прекондиционированные с мелатонином, у пациентов с рефрактерной хронической ишемической кардиомиопатией.

Манипулирование кардиомиогенным потенциалом МСК. Предпринимаются также усилия для повышения потенциала МСК в направлении их кардиомиогенной дифференцировки. Как упоминалось ранее, первоначальные попытки верифицировать, а затем и манипулировать кардиомиогенным потенциалом МСК были сосредоточены на использовании ингибитора ДНК-метилтрансферазы, 5-азациитидина [61]. Хотя этот неспецифический агент может способствовать умеренной трансдифференцировке МСК в кардиомиоциты, его действие на МСК человека было менее воспроизводимо, чем на МСК мыши [61]. Кроме того, прекондиционирование с 5-азациитидином может оказывать генотоксическое действие на клетки, имеющее последствия для их безопасной трансплантации *in vivo*. Прекондиционированные МСК также оказываются в состоянии ареста клеточного цикла, тем самым теряя репликативный потенциал, необходимый для репопуляции кардиомиоцитов.

Другая стратегия заключается в направленном кардиопозе МСК. Кардиопозитическое программирование было разработано как метод модификации стволовых клеток путем их экспозиции с комбинацией специфических рекомбинантных факторов, присутствующих обычно в эмбриональной среде, с целью повышения кардиомиогенного регенеративного потенциала [62].

Были установлены важные механизмы дифференцировки в кардиомиоциты, в которых были задействованы представители TNF- α , TGF- β и FGF семейств. Они являются важнейшими регуляторами кардиопоза стволовых клеток и в комбинации друг с другом способны репрограммировать экзогенные стволовые клетки в кардиомиоциты без риска образования опухоли [63].

Недавно принцип направленного кардиопоза был распространен и на МСК из костного мозга человека [64]. При проведении скрининга была идентифицирована редкая субпопуляция пациентов с ИБС, у которых МСК демонстрировали спонтанную способность улучшать сократительную функцию миокарда, наряду с высокой экспрессией *de novo* ранних и поздних транскрипционных факторов сердца (например, Nkx2.5, TBX5, MESP1, MEFC2). Эти клетки были подвергнуты воздействию комбинации рекомбинантных факторов, состоящей из TGF- β 1, BMP4, активина А, ретиноевой кислоты, IGF-1, FGF-2, альфа-тромбина и интерлейкина-6, которые консолидировали кардиоспецифический потенциал МСК. На модели инфаркта миокарда у мышей, переведенного в хроническую фазу поражения сердечной мышцы, доставка кардиопозитических МСК, по сравнению с неизменными МСК, позволила получить устойчивые функциональные и структурные преимущества без каких-либо неблагоприятных последствий. Это было связано с более высокой степенью удержания МСК в миокарде, их большей трансформацией *in vivo* в кардиомиоциты и большей паракринной стимуляцией эндогенных c-kit⁺ стволовых клеток сердца.

В Европе эта работа была продолжена уже в виде клинических исследований, в которых использовали кардиопозитические МСК для терапии пациентов с хронической ишемической кардиомиопатией [65]. Кардиопозитические МСК ($0,6-1,2 \times 10^6$) были трансэндокардиально трансплантированы 21 пациенту в жизнеспособный дисфункциональный миокард левого желудочка. У реципиентов МСК средняя фракция выброса ЛЖ увеличилась в большей степени по сравнению с контрольной группой (абсолютное увеличение на 5,2% и 1%, соответственно). Кроме того, в основной группе отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке (по результатам пробы с 6-минутной ходьбой) и уменьшение частоты эпизодов аритмии.

МикроРНК и кардиомиогенная дифференцировка МСК

В последние годы было обнаружено, что в процессах самообновления и дифференцировки МСК активную роль играют микроРНК [66,67]. МикроРНК (miRNAs) – эндогенные, некодирующие молекулы РНК длиной 20-23 нуклеотидов, негативно регулирующие экспрессию генов в различных биологических и патологических процессах, включая дифференцировку клеток, их пролиферацию, апоптоз, при заболеваниях сердца, неврологических расстройствах и раке у человека [68-72]. МикроРНК участвуют в регуляции МСК на разных ста-

дях развития данного типа клеток. Механизмы экспрессии микроРНК отличаются у недифференцированных МСК и у полностью дифференцированных клеток, например, остеобластов, адипоцитов и хондроцитов. Это свидетельствует о том, что микроРНК играют важную роль на стадии принятия решения о дифференцировке МСК. Действительно, низкий или, наоборот, высокий уровень экспрессии той или иной микроРНК может быть предварительным определяющим условием для коммитированности и дифференцировки МСК в специфические линии клеток [73]. Например, установлено, что пониженная экспрессия miR-138 ассоциируется с остеогенной [74] и адипогенной [75] дифференцировкой человеческих МСК. Другие микроРНК – miR-204/211 и miR-637 – контролируют баланс между дифференцировкой МСК в адипоциты и остеобласты [76,77]. Крайне интересно, что такие микроРНК, как miR-1, miR-206, miR-24 и miR-181, могут индуцировать дифференцировку МСК в кардиомиоциты *in vitro*. В присутствии 5-азациитидина экспрессируются miR-143 и miR-181, а непрямое сокультивирование МСК с неонатальными крысиными миоцитами приводит к повышению экспрессии miR-143, miR-206, miR-208 и miR-181. В то же время miR-133 может блокировать эту дифференцировку [78]. Более того, Liu и соавт. показали, что miR-16 вовлечена в миогенную дифференцировку человеческих МСК в кардиальном микроокружении (нише резидентных стволовых клеток сердца) [79]. Гиперэкспрессия miR-16 значительно увеличивала задержку человеческих МСК в G1-фазе клеточного цикла и усиливала экспрессию маркерных генов сердечной ткани (GATA4, Nkx2-5, MEF2C и TNNI3), а в итоге индуцировала дифференцировку МСК в кардиомиоциты в кардиальном микроокружении. Использование miR-16 может быть перспективным подходом для премодификации МСК перед их трансплантацией пациентам с ИБС. Кроме того, везикулы, выделенные из МСК, улучшали сердечную функцию через стимулирование ангиогенеза, опосредованное miR-210 [80].

Оптимизация доставки МСК

Важнейшим условием эффективной репарации миокарда является способность достаточного количества жизнеспособных МСК достичь соответствующих сайтов-мишеней вскоре после трансплантации и сохраняться там в течение длительного времени, эффективно приживаясь, пролиферируя и функционируя. Клетки могут быть введены в сердце: 1) системно (через периферическую вену), 2) регионально (инфузия в коронарную артерию или вену), 3) локально (прямая трансэпикардальная, трансэндокардиальная или интраперикардальная имплантация). К сожалению, несмотря на некоторые различия в эффективности этих методов доставки клеток, в настоящее время сохранение МСК и их приживание в миокарде остаются недостаточно совершенными во всех случаях.

Флуороскопически контролируемая интракоронар-

ная инфузия является одним из самых распространенных методов клеточной терапии. Этот метод применяют для распространения клеток в зоне пострадавшей артерии [81-83]. Его преимущества включают в себя низкую стоимость, минимальную инвазивность, относительно короткую продолжительность и возможность немедленного осуществления при первичном чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов с острым инфарктом миокарда. Но при использовании данного метода существует потенциальный риск агрегации адгезивных МСК внутри коронарных микрососудов [84-86]. Интрамиокардиальное введение МСК (открытая трансэпикардальная или трансэндокардиальная инъекция, чрескожное введение с помощью катетера) позволяет более направленно доставить МСК в специфические зоны миокарда. Прямая инъекция МСК, видимо, имеет преимущества перед системной и интракоронарной доставкой с точки зрения сохранения сердечных клеток [87], захвата нерезидентных клеток [85] и общего терапевтического эффекта [88]. Существует потенциальный риск создания очагов электрофизиологической неоднородности и аритмии. Однако это нехарактерно для МСК и более специфично для скелетных миоцитов [89]. Хотя сохранение клеток и их распределение сходны при трансэндокардиальной и трансэпикардальной инъекциях [90], чрескожная доставка с помощью катетера менее инвазивна и поэтому имеет более широкие возможности клинического применения [91].

Использование биоматериалов в качестве носителей для стволовых клеток

В последнее десятилетие возникло целое направление использования биоматериалов как альтернативного подхода для повышения эффективности доставки клеток после трансплантации в инфарктный миокард. Некоторые биоматериалы обладают свойствами, которые позволяют не только физически удерживать клетки в инфарктной зоне непосредственно после их трансплантации, но и дополнительно обеспечить защитную среду для улучшения выживания клеток. Также биоматериалы могут запускать полезные сигнальные механизмы, модулирующие поведение стволовых клеток и оптимизирующие требуемый клеточный ответ [91-94]. Для трансплантации стволовых клеток использовали природные и синтетические биоматериалы [95-99]. Среди природных биоматериалов чаще всего применяли коллаген [100-103], фибрин [96,104,105], матригель [106], альгинат [99], гиалуроновую кислоту [107] и гидрогели, полученные из тканевого внеклеточного матрикса [98]. Среди синтетических материалов наиболее часто для доставки стволовых клеток использовали пептидные нановолокна [108] и полилактид-ко-ε-капролактон [109]. Существуют два основных инженерных подхода, разработанных для применения биоматериалов: инъекционный и в виде патчей (заплаток) (рис. 3). Инъекционный подход основан на введении биоматериалов и клеток непосредственно в стенку желудочка. Клетки и матрикс смешиваются перед трансплантацией

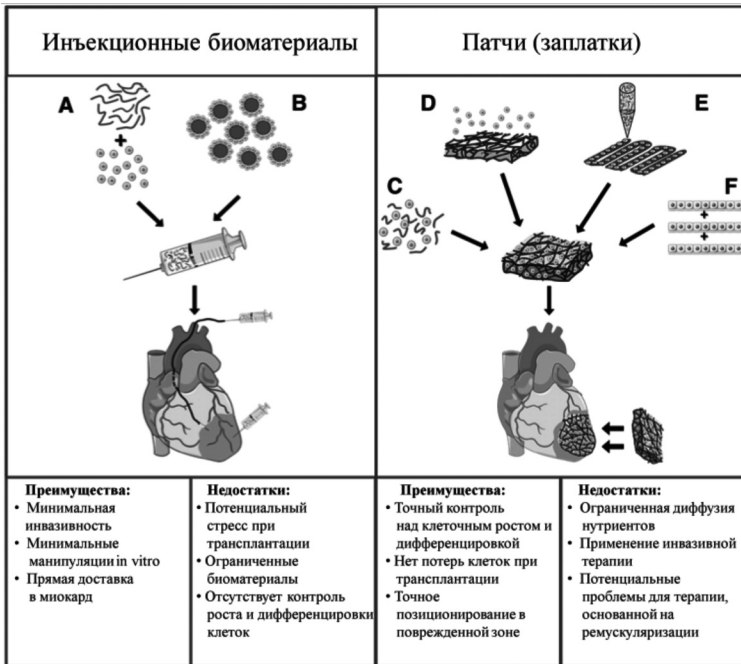


Рис. 3. Использование инъекционных биоматериалов и патчей (заплаток) для улучшения доставки стволовых клеток в поврежденное сердце. В случае инъекционных биоматериалов могут использоваться поперечно-сшитые (сетчатые) структуры (A) или микроносители (B); патчи могут быть получены прямым связыванием биоматериалов с клетками (C), засева клетками предварительно сконструированные скаффолды (D), 3D-печатью с использованием клеток (E), или в виде безоболочных слоев клеток (cell sheets, F), которые могут в дальнейшем быть трансплантированы эпикардиально на поверхность поврежденного сердца [119].

и доставляются путем прямой инъекции через иглу в стенку желудочка (эпикардиальная инъекция) или чрескожным катетером (трансэндокардиальная инъекция). Инъекционный подход использует преимущество природной среды сердечной ткани для стимуляции функционирования стволовых клеток и восстановления ткани в месте имплантации. Биоматериал должен быть жидким до введения клеток и быстро желатинировать после их трансплантации, чтобы избежать вымывания клеток. В связи с этим часто используют биоматериалы, реагирующие на pH или температуру, которые образуют гель при физиологических условиях (pH 7,4/37°C) для содействия инкапсуляции клеток. Другое потенциально перспективное направление основано на использовании микросфер в качестве носителя клеток. Стволовые клетки могут быть инкапсулированы в микросферы или прикреплены к ним и доставлены в миокард [110-112]. Биоматериал может быть функционализирован адгезионными пептидами [112] или ростовыми факторами [111] для улучшения приживления стволовых клеток и их выживаемости [113].

Биоматериалы в виде патчей (заплаток), как правило, характеризуются образованием тканеподобной структуры *in vitro*, которую затем трансплантируют *in vivo*. Основное преимущество этого подхода состоит в том, что клетки культивируют в условиях жесткого мониторинга в точно подобранных условиях для их эффективной пролиферации, дифференцировки и фор-

мирования соответствующей тканевой структуры, обеспечивая в итоге улучшенную выживаемость стволовых клеток. Одно из главных ограничений этого подхода заключается в том, что диффузия питательных веществ, как правило, ограничивает толщину конструктов при долговременном культивировании *in vitro*. Использование технологии биопринтинга тканей может преодолеть это ограничение. Так, недавно было показано, что кардиальные стволовые клетки могут быть впечатаны в скаффолд на основе альгината [113] или желатина/гиалуроновой кислоты [108,114]. Пористая структура, которая может быть получена только технологией тканевого биопринтинга, обеспечивает увеличение выживаемости клеток на 4 недели по сравнению с непористой структурой [115]. Подобно другим подходам на основе патчей, конструкт может быть трансплантирован в условиях *in vivo* на модели инфаркта миокарда, что приводит к значительному ослаблению неблагоприятного ремоделирования и увеличению выживаемости клеток [108]. Одним из потенциальных препятствий для трансплантации патчей является неадекватная интеграция трансплантата с миокардом хозяина. Так, в одном из исследований наблюдалась фибрированная граница между трансплантатом и тканью хозяина. Хотя паракринная стратегия трансплантации стволовых клеток предусматривает, что секреторируемые факторы могут легко пересекать этот барьер, он может помешать надлежащему сцеплению кардиомиоцитов с нативным миокардом.

Для регенерации сердца биоматериалы в сочетании со стволовыми клетками, вводимые путем инъекций либо применяемые в качестве патчей, способствовали усилению приживления клеток и их выживаемости по сравнению с таковыми при обычной внутривенной инъекцией стволовых клеток. Тем не менее, только лишь повышение удерживаемости стволовых клеток может оказаться недостаточным для получения дополнительного эффекта от клеточной терапии. Однако различные свойства биоматериалов могут влиять на функциональные возможности стволовых клеток при трансплантации. Природные биоматериалы, такие как тканеспецифический децеллюляризованный внеклеточный матрикс (ВКМ), содержат множество белков, индуцирующих прорегенеративные сигналы, в том числе сульфатированные гликозаминогликаны или тканеспецифические белки ВКМ, и могут усиливать запуск процессов дифференцировки сердца [99]. Механические свойства и жесткость матрикса также влияют на клеточный фенотип [116-118], что может иметь значение для разработки биоматериалов с жесткостью, аналогичной таковой здоровой ткани, хотя идеальные механические свойства в настоящее время не известны.

При выборе биоматериала для трансплантации ство-

ловых клеток следует учитывать различные критерии, такие как стратегию образования конструктора и способ его доставки, кинетику гелеобразования и приживления стволовых клеток, механический и биохимический состав, продукты разложения, биосовместимость и электрические свойства конструктора.

Клиническое применение стволовых клеток для терапии ИБС

В настоящее время проводятся или завершены клинические исследования стволовых клеток у пациентов с ИБС (табл. 1). Когда речь идет о трансплантации стволовых клеток пациенту, необходимо учитывать следующие три важных фактора: тип и характер повреждения сердечной мышцы, сроки проведения терапии, а также способность клеток к приживлению в миокарде реципиента. Решение о выборе конкретного типа клеток в основном зависит от характера ишемического поражения. Например, в случае острой ишемии с исходно сохранным миокардом целью терапии является профилактика распространения инфаркта и быстрое улучшение кровоснабжения ишемизированной ткани. Следовательно, желательно использовать клетки, которые активно секретируют проангиогенные факторы, такие как МСК и КМСК, или клетки, которые стимулируют регенерацию сосудов, такие как эндотелиальные прогениторные клетки (EPCs). С другой стороны, если необходимо обеспечить регенерацию инфарктного миокарда с потерей функциональной сердечной ткани, целесообразно использовать клетки-предшественницы кардиомиоцитов с кардиомиогенной и васкулогенной способностью, такие как кардиальные стволовые/прогениторные клетки [142].

Проблемой по-прежнему остается определение оптимального срока для доставки стволовых клеток. В двух крупных клинических исследованиях пациентам проводили интракоронарное введение КМСК через 3-5 дней (REPAIR-AMI) или 2-3 недели (LateTIME) после инфаркта миокарда. Некоторое улучшение фракции выброса левого желудочка было выявлено только у больших, получавших КМСК в течение первых 5 дней после инфаркта [122,131]. Это свидетельствует о том, что клеточная терапия наиболее эффективна в ранние сроки после острого инфаркта миокарда, что невозможно обеспечить аутологичным клеточным материалом. Тем не менее, клинические исследования SCPIO и CADUCEUS продемонстрировали явную пользу клеточной терапии, начатой через 4 мес и 2-4 недели после инфаркта миокарда, соответственно, хотя остается неясным, перевешивает ли этот эффект выгоду от раннего введения стволовых клеток [143,144]. Исследователи проекта SCPIO объясняли поздние сроки начала клеточной терапии (через 4 мес после инфаркта миокарда) необходимостью отделить ее эффекты от результатов хирургической реваскуляризации, проводимой в остром периоде болезни и обеспечивающей увеличение фракции выброса левого желудочка в течение первых нескольких месяцев после вмешательства [145].

Однако надежды, которые первоначально связывали с возможностью приживления введенных в миокард стволовых клеток с их последующей дифференцировкой в кардиомиоциты, не получили достаточных доказательств. Большинство доставленных в сердечную мышцу клеток, как правило, погибают в течение нескольких дней [146]. По-видимому, данным фактом объясняются результаты мета-анализа безопасности и эффективности интракоронарного введения КМСК после острого инфаркта миокарда. В рамках мета-анализа ACCRUE были суммированы результаты 12 рандомизированных клинических исследований, проводившихся в разных странах в целом у 1252 пациентов (ASTAMI, AALST, BOOST, BONAMI, CADUCEUS, FINCELL, REGENT, REPAIR-AMI, SCAMI, SWISS-AMI, TIME, LATE-TIME). Полученные данные показали, что данный метод клеточной терапии хотя и безопасен, но мало влияет на клинические симптомы и фракцию выброса левого желудочка (в среднем разница с контрольной группой составила всего 0,96%, 95% ДИ от -0,2 до 2,1), а также конечные диастолический или систолический объемы левого желудочка [147].

Отечественные ученые внесли существенный вклад в изучение данной проблемы и получали более позитивные результаты. Достаточно крупное исследование было проведено в Сибирском федеральном биомедицинском исследовательском центре имени академика Е.Н. Мешалкина в Новосибирске [134]. Его целью была оценка отдаленных результатов интрамиокардиальной трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток из костного мозга пациентам с тяжелой ишемической сердечной недостаточностью. В исследование были включены 109 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и тяжелой хронической сердечной недостаточностью, которые были рандомизированы на две группы: 55 пациентов получили интрамиокардиальную инъекцию КМСК, а 54 – оптимальную медикаментозную терапию. Для введения КМСК ($41 \pm 16 \times 10^6$) в пограничную зону инфаркта миокарда использовали систему NOGA (Biosense-Webster). Осложнений после инъекций КМСК не наблюдали. Инъекции привели к уменьшению функционального класса по классификации CCS (с $3,1 \pm 0,4$ до $1,6 \pm 0,6$ через 6 мес и до $1,6 \pm 0,4$ через 12 мес, $p=0,001$) и по классификации NYHA (с $3,3 \pm 0,2$ до $2,3 \pm 0,2$ через 6 мес и до $2,5 \pm 0,1$ через 12 мес, $p=0,006$). Фракция выброса левого желудочка несколько увеличилась в основной группе (с $27,8 \pm 3,4\%$ до $32,3 \pm 4,1\%$, $p=0,04$), тогда как в контрольной группе наблюдалась тенденция к ее снижению (с $26,8 \pm 3,8\%$ до $25,2 \pm 4,1\%$, $p=0,61$). В течение 12 мес в основной группе умерли 6 (10,9%) пациентов, в контрольной – 21 (38,9%). В целом было показано, что интрамиокардиальная трансплантация КМСК пациентам с ишемической сердечной недостаточностью безопасна, улучшает выживаемость пациентов и клинические симптомы и благоприятно влияет на функцию левого желудочка.

Наиболее перспективными с точки зрения уже полученных клинических результатов на сегодняшний день

ТАБЛИЦА 1. Результаты клинических исследований трансплантации мезенхимальных стволовых клеток и костномозговых стволовых клеток при ИБС

Исследование	Диагноз	Тип стволовых клеток	Способ введения	Воздействие на функцию ЛЖ
TOPCARE-AMI [120]	Острый ИМ	КМСК и CPCs	Интракоронарное	Нет изменения
BOOST [121]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Незначительное увеличение ФВ
REPAIR-AMI [122]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Незначительное увеличение ФВ
REGENT [123]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Незначительное увеличение ФВ
MYSTAR [124]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное/ Интрамиокардиальное	Незначительное увеличение ФВ
SWISS-AMI [125]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
LEUVEN-AMI [126]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
ASTAMI [127]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
FINCELL [128]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Незначительное увеличение ФВ
HEBE [129]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
TIME [130]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
Late-TIME [131]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
МРНЦ [132]	ХСН и ИМ	Кардиомиобласты	Внутривенное	Существенное увеличение ФВ
МРНЦ и Кардиоцентр [133]	ИМ	Кардиомиобласты	Интрамиокардиальное	Существенное увеличение ФВ
Центр им. Е.Н.Мешалкина [134]	ХСН	КМСК	Интрамиокардиальное	Незначительное увеличение ФВ
APOLLO [135]	Острый ИМ	МСК (из жировой ткани)	Интракоронарное	Незначительное увеличение ФВ
PRECISE [136]	ХСН	МСК (из жировой ткани)	Трансэндокардиальное	Нет изменения
TOPCARE-CHD [137]	ХСН	КМСК и CPCs	Интракоронарное	Нет изменения
FOCUS-CCTRN [138]	ХСН	КМСК	Трансэндокардиальное	Нет изменения
STAR-heart [139]	ХСН	КМСК	Интракоронарное	Позитивное
TOPCARE-DCM [140]	ДКМП	КМСК	Интракоронарное	Позитивное
POSEIDON [141]	ХСН	МСК (из костного мозга)	Трансэндокардиальное	Незначительное увеличение ФВ

Сокращения: ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; КМСК – костномозговые стволовые клетки; CSCs/CPCs – кардиальные стволовые/прогениторные клетки; МСК – мезенхимальные стволовые клетки, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

являются МСК. Возможность быстрого получения данного типа стволовых клеток в достаточных для трансплантации количествах, а также возможность использования не только аутологических, но и аллогенных МСК у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями делают МСК чрезвычайно привлекательными для клеточной терапии. Создание донорского банка МСК, полученных у молодых здоровых доноров, способно обеспечить надлежащую систему контроля качества клеток и согласованности их приготовления.

Интересные результаты были получены в Медицинском радиологическом научном центре МЗ России (МРНЦ, г. Обнинск) [132]. Больным с хронической сердечной недостаточностью проводили системную (внутривенную) трансплантацию 200 миллионов кардиомиобластов, полученных из МСК аутологичного костного мозга. В исследование были включены 172 больных; 128 из них трансплантировали аутологичные кардиомиобласты. Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию. В анамнезе у 76 (44,2%) больных имелся острый инфаркт миокарда. Было показано, что данный тип клеточной терапии минимально инвазивен, не вызывает каких-либо осложнений (аллергических реакций, аритмий, эмболий, тяжелых гемодинамических расстройств и др.) и не приводит к ухудшению состояния пациентов. В первые 3-6 месяцев после системной трансплантации клеток-предшественниц кардиомиоцитов у пациентов улучшалась сократительная способность миокарда и его перфузия, что клинически проявлялось в уменьшении степени выраженности сердечной недостаточности с дальнейшей длительной стабильной компенсацией (1-2 и более лет наблюдения). Фракция выброса левого желудочка

существенно увеличилась в группе пациентов, получавших клеточную терапию (исходно среднее значение составляло 48,2%, через 6 мес – 52,7%, через 12 мес – 55,9%, через 24 мес – 59,4%), тогда как в контрольной группе этот показатель практически не изменился.

Тот же тип стволовых клеток (кардиомиобласты, полученные из МСК аутологичного костного мозга) был использован для интрамиокардиального введения в зону повреждения ткани левого желудочка сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом во время коронарного шунтирования в работах, выполненных под руководством академика Р.С. Акчурина в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе [133]. Такая форма имплантации стволовых клеток в миокард была безопасной, оказывала благоприятное действие на ремоделирование левого желудочка и улучшала сократительную функцию миокарда в сочетании с реваскуляризацией миокарда. По результатам клинического исследования (n=13) было показано, что дополнение хирургического лечения ИБС интрамиокардиальным введением аутологичных культивированных кардиомиобластов приводит к улучшению глобальной сократительной функции миокарда левого желудочка. Исходно у всех пациентов выявили низкую фракцию выброса левого желудочка (от 15,4% до 36,5%), выраженную дилатацию его полости (конечный диастолический объем от 117,3 до 282,6 мл/м²; конечный систолический объем от 74,5 до 217 мл/м²; конечный диастолический размер от 6,4 до 8,1 см; конечный систолический размер от 4,8 до 7,0 см). Улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка в виде увеличения фракции выброса с 27,4±6,0% до 34,7±4,3% (p=0,05) и уменьшение конечного систоли-

ческого объема со $138,2 \pm 54$ мл до $103,3 \pm 20$ ($p=0,05$) было отмечено при эхокардиографии при выписке больных из стационара (в среднем через 2 недели после операции). Этот положительный эффект сохранялся через 3, 6 и 12 мес после операции: фракция выброса увеличилась до $35,1 \pm 7,9\%$ ($p=0,05$), $34,7 \pm 6,9\%$ ($p=0,05$) и $40,6 \pm 4\%$ ($p=0,05$), соответственно; конечный систолический объем уменьшился до $105,0 \pm 33,0$ мл ($p=0,05$), $107,9 \pm 34,0$ мл ($p=0,05$) и $90,6 \pm 23,0$ мл ($p=0,05$). Уменьшение конечного диастолического объема (с $185,6 \pm 58$ до 150 ± 33 мл; $p=0,05$) и конечного систолического размера левого желудочка (с $5,6 \pm 0,8$ до $4,5 \pm 1,1$ см; $p=0,05$) было отмечено только через 12 мес после операции.

Таким образом, в данном исследовании введение стволовых клеток в миокард в сочетании с хирургическим лечением оказывало положительное влияние на процесс ремоделирования полости левого желудочка в виде достоверного уменьшения конечного систолического объема через 3 мес после операции, сохранявшегося в течение 12 мес, а также достоверного уменьшения конечного диастолического объема через 12 мес после операции. Интрамиокардиальное введение аутологических стволовых клеток приводит к уменьшению глубины и площади дефектов перфузии миокарда в покое, к более значимому улучшению сократительной функции миокарда и уменьшению размеров полости левого желудочка по сравнению с внутривенным методом введения. Медикаментозная терапия, как и изолированная хирургическая реваскуляризация миокарда левого желудочка, в значительно меньшей степени улучшают показатели сократимости миокарда в течение 1 года по сравнению с интрамиокардиальной имплантацией стволовых клеток у больных с выраженной дилатацией полости левого желудочка (конечный систолический объем более 100 мл), сниженной сократительной функцией миокарда (фракция выброса менее 40%), обширным постинфарктным кардиосклерозом.

Заключение

Терапия стволовыми клетками ИБС является захватывающей и динамичной областью исследований и может привести к улучшению функционального состояния поврежденной сердечной мышцы. Однако хотя в доклинических исследованиях показаны преимущества данной терапии на моделях инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, результаты клинических исследований в ряде случаев оказались разочаровывающими. Тем не менее, перспективы терапевтического применения стволовых клеток, в особенности аутологических и аллогенных МСК, признаются большинством исследователей. Безусловно, необходимы дополнительное усовершенствование методов выделения и идентификации МСК, технологий приживаемости, пролиферации и дифференцировки клеток в миокарде, разработка методов прекондиционирования, применения лекарственных средств сопровождения трансплантации стволовых клеток и других воздействий, изучение

оптимальных доз, сроков и путей введения, способных повысить лечебный эффект клеточной терапии.

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747–57.
- Diwan A, Dorn GW. Decompensation of cardiac hypertrophy: Cellular mechanisms and novel therapeutic targets. *Physiology (Bethesda)* 2007;22:56–64.
- Diwan A, Krenz M, Syed FM, et al. Inhibition of ischemic cardiomyocyte apoptosis through targeted ablation of bnip3 restrains postinfarction remodeling in mice. *J Clin Invest* 2007;117:2825–33.
- Afzal MR, Samanta A, Shah ZI, et al. Adult bone marrow cell therapy for ischemic heart disease: evidence and insights from randomized controlled trials. *Circ Res* 2015;117(6):558–75.
- Schoenfeld M, Frishman WH, Leri A, et al. The existence of myocardial repair: mechanistic insights and enhancements. *Cardiol Rev* 2013;21(3):111–20.
- Borchardt T, Braun T. Cardiovascular regeneration in non-mammalian model systems: What are the differences between newts and man? *Thromb Haemostasis* 2007;98:311–8.
- Poss KD. Getting to the heart of regeneration in zebrafish. *Semin Cell Dev Biol* 2007;18:36–45.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009;324:98–102.
- Beltrami AP, Urbaneck K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750–7.
- Ahuja P, Sdek P, MacLellan WR. Cardiac myocyte cell cycle control in development, disease, and regeneration. *Physiol Rev* 2007;87:521–44.
- Juho K, Ii M, Losordo DW. Endothelial progenitor cells in neovascularization of infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2008;45:530–44.
- Leone AM, Rutella S, Giannico MB, et al. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for Regeneration after Acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. *Int J Cardiol* 2008;130:457–62.
- Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: Clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:368–84.
- Xu X, Xu Z, Xu Y, Cui G. Selective down-regulation of extracellular matrix gene expression by bone marrow derived stem cell transplantation into infarcted myocardium. *Circ J* 2005;69:1275–83.
- Xu H, Yang YJ, Qian HY, et al. Rosuvastatin treatment activates JAK-STAT pathway and increases efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in infarcted hearts. *Circ J* 2011;75:1476–85.
- Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11474–9.
- Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells: when, where, and how. *Stem Cells Int* 2015;2015:628767.
- Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815–22.
- Richardson JD, Zannettino AC, Gronthos S. Optimization of the cardiovascular therapeutic properties of mesenchymal stromal/stem cells – taking the next step. *Stem Cell Rev* 2013;9(3):281–302.
- Khan M, Kwiatkowski P, Rivera BK, Kuppusamy P. Oxygen and oxygenation in stem-cell therapy for myocardial infarction. *Life Sciences* 2010;87:269–74.
- Kofoed H, Sjøtoft E, Siemssen SO, Olesen HP. Bone marrow circulation after osteotomy. Blood flow, pO_2 , pCO_2 , and pressure studied in dogs. *Acta Orthopaed Scand* 1985;56:400–3.
- Hu X, Yu SP, Fraser JL, et al. Transplantation of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells improves infarcted heart function via enhanced survival of implanted cells and angiogenesis. *The J Thor Cardiovasc Surg* 2008;135:799–808.
- Li JH, Zhang N, Wang JA. Improved antiapoptotic and anti-remodeling potency of bone marrow mesenchymal stem cells by anoxic pre-conditioning in diabetic cardiomyopathy. *J Endocrin Invest* 2008;31:103–10.
- Rebelatto CK, Aguiar AM, Senegaglia AC, et al. Expression of cardiac function genes in adult stem cells is increased by treatment with nitric oxide agents. *Biochem Biophys Res Comm* 2009;378:456–61.
- Afzal MR, Haider H, Idris NM, et al. Pre-conditioning promotes survival and angiogenic potential of mesenchymal stem cells in the infarcted heart via NF-kappaB signaling. *Antioxidants Redox Signaling* 2010;12:693–702.
- Suzuki Y, Kim HW, Ashraf M, Haider H. Diazoxide potentiates mesenchymal stem cell survival via NF-kappaB-dependent miR-146a expression by targeting Fas. *Amer J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H1077–82.
- Suzuki K, Smolenski RT, Jayakumar J, et al. Heat shock treatment enhances graft cell survival in skeletal myoblast transplantation to the heart. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III216–21.
- Wang X, Zhao T, Huang W, et al. Hsp20-engineered mesenchymal stem cells are resistant to oxidative stress via enhanced activation of Akt and increased secretion of growth factors. *Stem Cells* 2009;27:3021–31.
- Chang W, Song B-W, Lim S, et al. Mesenchymal stem cells pretreated with delivered Hsp-1-Hsp70 protein are protected from hypoxia-mediated cell death and rescue heart functions from myocardial injury. *Stem Cells* 2008;27:2283–92.
- Yang YJ, Qian HY, Huang J, et al. Combined therapy with simvastatin and bone marrow-derived mesenchymal stem cells increases benefits in infarcted swine hearts. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2009;29:2076–82.
- Yang Y, Mou Y, Hu SJ, Fu M. Beneficial effect of rosuvastatin on cardiac dysfunction is associated with alterations in calcium-regulatory proteins. *Europ J Heart Fail* 2009;11:6–13.
- Lin YC, Leu S, Sun CK, et al. Early combined treatment with sildenafil and adipose-derived mesenchymal stem cells preserves heart function in rat dilated cardiomyopathy. *J Transl Med* 2010;8:88.
- Haider H, Lee YJ, Jiang S, et al. Phosphodiesterase inhibition with tadalafil provides longer and sustained protection of stem cells. *Amer J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H1395–404.

34. Numasawa Y, Kimura T, Miyoshi S, et al. Treatment of human mesenchymal stem cells with angiotensin receptor blocker improved efficiency of cardiomyogenic transdifferentiation and improved cardiac function via angiogenesis. *Stem Cells* 2011;29:1405–14.
35. Wang Y, Zhang D, Ashraf M, et al. Combining neuropeptide Y and mesenchymal stem cells reverses remodeling after myocardial infarction. *Amer J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H275–86.
36. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation* 2004;109:1543–9.
37. Herrmann JL, Wang Y, Abarbanell AM, et al. Pre-conditioning mesenchymal stem cells with transforming growth factor- α improves mesenchymal stem cell-mediated cardioprotection. *Shock* 2010;33:24–30.
38. Pasha Z, Wang Y, Sheikh R, et al. Pre-conditioning enhances cell survival and differentiation of stem cells during transplantation in infarcted myocardium. *Cardiovasc Res* 2008;77:134–42.
39. Yao Y, Zhang F, Wang L, et al. Lipopolysaccharide pre-conditioning enhances the efficacy of mesenchymal stem cells transplantation in a rat model of acute myocardial infarction. *J Biomed Sci* 2009;16:74–84.
40. Matsumoto R, Omura T, Yoshiyama M, et al. Vascular endothelial growth factor-expressing mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1168–73.
41. Guo J, Lin G, Bao C, et al. Insulin-like growth factor 1 improves the efficacy of mesenchymal stem cells transplantation in a rat model of myocardial infarction. *J Biomed Sci* 2008;15:89–97.
42. Abbott JD, Huang Y, Liu D, et al. Stromal cell-derived factor-1 α plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury. *Circulation* 2004;110:3300–5.
43. Kijowski J, Baj-Krzyworzeka M, Majka M, et al. The SDF-1-CXCR4 axis stimulates VEGF secretion and activates integrins but does not affect proliferation and survival in lymphohematopoietic cells. *Stem Cells* 2001;19:453–66.
44. Zhuang Y, Chen X, Xu M, et al. Chemokine stromal cell-derived factor 1/CXCL12 increases homing of mesenchymal stem cells to injured myocardium and neovascularization following myocardial infarction. *Chin Med J* 2009;122:183–7.
45. Tang J, Wang J, Guo L, et al. Mesenchymal stem cells modified with stromal cell-derived factor 1 α improve cardiac remodeling via paracrine activation of hepatocyte growth factor in a rat model of myocardial infarction. *Molecules* 2010;29:9–19.
46. Guo YH, He JG, Wu JL, et al. Hepatocyte growth factor and granulocyte colony-stimulating factor form a combined neovascularogenic therapy for ischemic cardiomyopathy. *Cytotherapy* 2008;10:857–67.
47. Huang J, Zhang Z, Guo J, et al. Genetic modification of mesenchymal stem cells overexpressing CCR1 increases cell viability, migration, engraftment, and capillary density in the injured myocardium. *Circ Res* 2010;106:1753–62.
48. Tang J, Wang J, Zheng F, et al. Combination of chemokine and angiogenic factor genes and mesenchymal stem cells could enhance angiogenesis and improve cardiac function after acute myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 2010;339:107–18.
49. Крышталъ Г.В., Жданкина Г.М. и др. Синтез аналогов метанпрогерола. *Известия Академии наук. Серия химическая* 2012;76(2):253–8.
50. Franke TF, Kaplan DR, Cantley L. C. PI3K: Downstream AKTion blocks apoptosis. *Cell* 1997;88:435–7.
51. Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. Cellular survival: A play in three Acts. *Genes Develop* 1999;13:2905–27.
52. Chen J, Crawford R, Chen C, Xiao Y. The key regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in the functionalities of mesenchymal stem cells and applications in tissue regeneration. *Tissue Engineering* 2013;19:516–28.
53. Gnecci M, He H, Liang OD, et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt modified mesenchymal stem cells. *Nature Medicine* 2005;11: 367–8.
54. Gnecci M, He H, Nioisux N, et al. Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection and functional improvement. *FASEB J* 2006;20:661–9.
55. Gnecci M, He H, Melo LG, et al. Early beneficial effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells overexpressing Akt on cardiac metabolism after myocardial infarction. *Stem Cells* 2009;27:971–9.
56. Mirosou M, Zhang Z, Deb A, et al. Secreted frizzled related protein 2 (Sfrp2) is the key Akt-mesenchymal stem cell-released paracrine factor mediating myocardial survival and repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:1643–8.
57. Song SW, Chang W, Song BW, et al. Integrin-linked kinase is required in hypoxic mesenchymal stem cells for strengthening cell adhesion to ischemic myocardium. *Stem Cells* 2009;27:1358–65.
58. Jiang Y, Chen L, Tang Y, et al. HO-1 gene overexpression enhances the beneficial effects of superparamagnetic iron oxide labeled bone marrow stromal cells transplantation in swine hearts underwent ischemia/reperfusion: An MRI study. *Basic Res Cardiol* 2010;105:431–42.
59. Taljaard M, Ward MR, Kutryk MJ, et al. Rationale and design of Enhanced Angiogenic Cell Therapy in Acute Myocardial Infarction (ENACT-AMI): The first randomized placebo-controlled trial of enhanced progenitor cell therapy for acute myocardial infarction. *Amer Heart J* 2010;159:354–60.
60. Mias C, Trouche E, Seguelas MH, et al. Ex vivo pretreatment with melatonin improves survival, proangiogenic/mitogenic activity, and efficiency of mesenchymal stem cells injected into ischemic kidney. *Stem Cells* 2008;26:1749–57.
61. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999;103(5):697–705.
62. Behfar A, Zingman LV, Hodgson DM, et al. Stem cell differentiation requires a paracrine pathway in the heart. *FASEB J* 2002;16:1558–66.
63. Behfar A, Perez-Terzic C, Faustino RS, et al. Cardiopoietic programming of embryonic stem cells for tumor free heart repair. *J Exper Med* 2007;204:405–20.
64. Behfar A, Yamada S, Crespo-Diaz R, et al. Guided cardiopoiesis enhances therapeutic benefit of bone marrow human mesenchymal stem cells in chronic myocardial infarction. *J Amer Coll Cardiol* 2010;56:721–34.
65. Bartunek J, Wijns W, Dolatabadi D, et al. C-cure multicenter trial: Lineage specific bone marrow derived cardiopoietic mesenchymal stem cells for the treatment of ischemic cardiomyopathy. *J Amer Coll Cardiol* 2011;57:E200.
66. Lakshminath U, Hart RP. Concise review: MicroRNA expression in multipotent mesenchymal stromal cells. *Stem Cells* 2008;26 (2):356–63.
67. Valtieri M, Sorrentino A. The mesenchymal stromal cell contribution to homeostasis. *J Cell Physiol* 2008;217(2):296–300.
68. Karp X, Ambros V. Developmental biology: encountering microRNAs in cell fate signaling. *Science* 2005;310 (5752):1288–9.
69. Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell* 2006;11(4):441–50.
70. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(48):18255–60.
71. Kim J, Inoue K, Ishii J, et al. A microRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. *Science* 2007;317 (5842):1220–4.
72. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006;6(11):857–66.
73. Guo L, Zhao RC, Wu Y. The role of miRNAs in self-renewal and differentiation of mesenchymal stem cells. *Exp Hematol* 2011;39(6):608–16.
74. Eskildsen T, Taipaleenmäki H, Stenvang J, et al. MicroRNA-138 regulates osteogenic differentiation of human stromal (mesenchymal) stem cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:6139–44.
75. Yang Z, Bian C, Zhou H, et al. MicroRNA hsa-miR-138 inhibits adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells through adenovirus EID-1. *Stem Cells Dev* 2011;20:259–67.
76. Huang J, Zhao L, Xing L, Chen D. MicroRNA-204 regulates Runx2 protein expression and mesenchymal progenitor cell differentiation. *Stem Cells* 2010;28:357–64.
77. Zhang JF, et al. MiR-637 maintains the balance between adipocytes and osteoblasts by directly targeting Osterix. *Mol Biol Cell* 2011;22:3955–61.
78. Shan ZX, Lin QX, Yu XY, et al. MicroRNAs can be expressed in cardiomyocyte-like cells differentiated from human mesenchymal stem cells. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007;27:1813–6.
79. Liu JL, Jiang L, Lin QX, et al. MicroRNA 16 enhances differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells in a cardiac niche toward myogenic phenotypes in vitro. *Life Sci* 2012;90(25–26):1020–6.
80. Wang N, Chen C, Yang D, et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles, via miR-210, improve infarcted cardiac function by promotion of angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2017 Feb 27. pii: S0925-4439(17)30072-8.
81. Lunde K, Solheim S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355: 1199–209.
82. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210–21.
83. Traverse JH, Henry TD, Ellis SG, et al. Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: The LateTIME randomized trial. *J Amer Med Ass* 2011;306:2110–9.
84. Vulliamy PR, Greeley M, Halloran SM, et al. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004;363:783–84.
85. Freyman T, Polin G, Osman H, et al. A quantitative, randomized study evaluating three methods of mesenchymal stem cell delivery following myocardial infarction. *Europ Heart J* 2006;27:1114–22.
86. Ly HQ, Hoshino K, Pomerantseva I, et al. In vivo myocardial distribution of multipotent progenitor cells following intracoronary delivery in a swine model of myocardial infarction. *Europ Heart J* 2009;30:2861–8.
87. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: Implications for current clinical trials. *Circulation* 2005;112:1150–6.
88. Perin EC, Silva GV, Assad JA, et al. Comparison of intracoronary and transendocardial delivery of allogeneic mesenchymal cells in a canine model of acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44:486–95.
89. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Amer Coll Cardiol* 2003;41:1078–83.
90. Mitchell AJ, Sabondjian E, et al. Comparison of initial cell retention and clearance kinetics after subendocardial or subepicardial injections of endothelial progenitor cells in a canine myocardial infarction model. *J Nucl Med* 2010;51:413–7.
91. Psaltis P, Zannettino A, Gronthos S, Worthley S. Intramyocardial navigation and mapping for stem cell delivery. *J Cardiovasc Transl Res* 2010;3:135–46.
92. Radisic M, Christman KL. Materials science and tissue engineering: repairing the heart. *Mayo Clin Proc* 2013;88:884–98.
93. Buikema JW, Van Der Meer P, Slijter JP, Domian IJ. Concise review: engineering myocardial tissue: the convergence of stem cells biology and tissue engineering technology. *Stem Cells* 2013;31:2587–98.
94. Ye KY, Black LD. Strategies for tissue engineering cardiac constructs to affect functional repair following myocardial infarction. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:575–91.
95. Gaetani R, Rizzitelli G, Chimenti I, et al. Cardiospheres and tissue engineering for myocardial regeneration: potential for clinical application. *J Cell Mol Med* 2010;14:1071–7.
96. Guo HD, Wang HJ, Tan YZ, Wu JH. Transplantation of marrow-derived cardiac stem cells carried in fibrin improves cardiac function after myocardial infarction. *Tissue Eng* 2011;A17:45–58.
97. Danoviz M, Nakamura J, Marques FL, et al. Rat adipose tissue-derived stem cells transplantation attenuates cardiac dysfunction post infarction and biopolymers enhance cell retention. *PLoS One* 2010;5:e12077.
98. Wang J, Cui W, Ye J, et al. A cellular delivery system fabricated with autologous BMSCs and collagen scaffold enhances angiogenesis and perfusion in ischemic hind limb. *J Biomed Mater Res* 2012;100:1438–47.
99. Gaetani R, Yin C, Srikumar N, et al. Cardiac derived extracellular matrix enhances cardiogenic properties of human cardiac progenitor cells. *Cell Transplant* 2016;25(9):1653–63.
100. Roche ET, Hastings CL, Lewin SA, et al. Comparison of biomaterial delivery vehicles for improving acute retention of stem cells in the infarcted heart.

- Biomaterials 2014;35:6850–8.
101. Dai W, Hale SL, Kay GL, et al. Delivering stem cells to the heart in a collagen matrix reduces relocation of cells to other organs as assessed by nanoparticle technology. *Regen Med* 2009;4:387–95.
 102. Frederick JR, Fitzpatrick JR, McCormick RC, et al. Stromal cell-derived factor-1 α activation of tissue-engineered endothelial progenitor cell matrix enhances ventricular function after myocardial infarction by inducing neovasculogenesis. *Circulation* 2010;122:S107–17.
 103. Simpson D, Liu H, Fan TH, et al. A tissue engineering approach to progenitor cell delivery results in significant cell engraftment and improved myocardial remodeling. *Stem Cells* 2007;25:2350–7.
 104. Tulloch NL, Muskhevi V, Razumova MV, et al. Growth of engineered human myocardium with mechanical loading and vascular coculture. *Circ Res* 2011;109:47–59.
 105. Christman KL, Vardanian AJ, Fang Q, et al. Injectable fibrin scaffold improves cell transplant survival, reduces infarct expansion, and induces neovasculature formation in ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:654–60.
 106. Liu J, Hu Q, Wang Z, et al. Autologous stem cell transplantation for myocardial repair. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H501–11.
 107. Kofidis T, Lebl DR, Martinez EC, et al. Novel injectable bioartificial tissue facilitates targeted, less invasive, large-scale tissue restoration on the beating heart after myocardial injury. *Circulation* 2005;112:1173–7.
 108. Gaetani R, Feyen DA, Verhage V, et al. Epicardial application of cardiac progenitor cells in a 3D-printed gelatin/hyaluronic acid patch preserves cardiac function after myocardial infarction. *Biomaterials* 2015;61:339–48.
 109. Lin YD, Yeh ML, Yang YL, et al. Intramyocardial peptide nanofiber injection improves postinfarction ventricular remodeling and efficacy of bone marrow cell therapy in pigs. *Circulation* 2010;122:S132–41.
 110. Jin J, Jeong SI, Shin YM, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells within a poly(lactide-co-epsilon-caprolactone) scaffold improves cardiac function in a rat myocardial infarction model. *Eur J Heart Fail* 2009;11:147–53.
 111. Gomez-Mauricio RG, Acarregui A, Sanchez-Margallo FM, et al. A preliminary approach to the repair of myocardial infarction using adipose tissue-derived stem cells encapsulated in magnetic resonance-labelled alginate microspheres in a porcine model. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;84:29–39.
 112. Madonna R, Petrov L, Teberino MA, et al. Transplantation of adipose tissue mesenchymal cells conjugated with VEGF-releasing microcarriers promotes repair in murine myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2015;108:39–49.
 113. Yu J, Du KT, Fang Q, et al. The use of human mesenchymal stem cells encapsulated in RGD modified alginate microspheres in the repair of myocardial infarction in the rat. *Biomaterials* 2010;31:7012–20.
 114. Feyen D, Deddens J, van Keulen D, et al. Gelatin microspheres as vehicle for cardiac progenitor cells delivery to the myocardium. *Adv Healthc Mater* 2016;5(9):1071–9.
 115. Gaetani R, Doevendans PA, Metz CH, et al. Cardiac tissue engineering using tissue printing technology and human cardiac progenitor cells. *Biomaterials* 2012;33:1782–90.
 116. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell* 2006;126:677–89.
 117. Gershlak JR, Resnikoff JI, Sullivan KE, et al. Mesenchymal stem cells ability to generate traction stress in response to substrate stiffness is modulated by the changing extracellular matrix composition of the heart during development. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;439:161–6.
 118. Qiu Y, Bayomy AF, Gomez MV, et al. A role for matrix stiffness in the regulation of cardiac side population cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308:H990–7.
 119. Feyen DA, Gaetani R, Doevendans PA, Sluijter JP. Stem cell-based therapy: Improving myocardial cell delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;106(Pt A):104–15.
 120. Leistner DM, Fischer-Rasokat U, Honold J, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy. *Clin Res Cardiol* 2011;100(10):925–34.
 121. Meyer GP, Wollert KC, 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(24):2978–84.
 122. Schachinger V, Assmus B, Erbs S, et al; REPAIR-AMI investigators. Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodelling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodelling in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI) trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11(10):973–9.
 123. Tendera M, Wojakowski W, Ruzyczko W, et al; 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):1313–21.
 124. Gyongyosi M, Lang I, Dettke M, et al. Combined delivery approach of bone marrow mononuclear stem cells early and late after myocardial infarction: the MYSTAR prospective, randomized study. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6(1):70–81.
 125. 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. *Circulation* 2013;127(19):1968–79.
 126. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9505):113–21.
 127. Beitzes JO, Gjesdal O, Lunde K, et al. Left ventricular systolic and diastolic function improve after acute myocardial infarction treated with acute percutaneous coronary intervention, but are not influenced by intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells: a 3 year serial echocardiographic sub-study of the randomized-controlled ASTAMI study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(2):98–106.
 128. Huikuri HV, Kervinen K, Niemelä M, et al; FINCELL Investigators. Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and reestenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008;29(22):2723–32.
 129. Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten PA, et al; HEBE Investigators. 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 trial. *Eur Heart J* 2011;32(14):1736–47.
 130. Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, 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(22):2380–9.
 131. Traverse JH, Henry TD, Vaughan DE, et al. LateTIME: a phase-II, randomized, double-blinded, placebo-controlled, pilot trial evaluating the safety and effect of administration of bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks after acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J* 2010;37(4):412–20.
 132. Цыб А.Ф., Коноплинников А.Г., Каплан М.А. и др. Использование системной трансплантации кардиомиоцитов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток аутологичного костного мозга, при комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2009;4(1):78–84.
 133. Акчурин Р.С., Белявская Т.М., Скридловская Е.А. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток во время операции коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2009;51(4):23–28.
 134. Pokushalov E, Romanov A, Chernyavsky A, et al. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: a randomized study. *J Cardiovasc Transl Res* 2010;3(2):160–8.
 135. Houtgraaf J, den Dekker W, van Dalen B, 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(5):539–40.
 136. Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sanchez PL, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *Am Heart J* 2014;168(1):88–95.
 137. Assmus B, Fischer-Rasokat U, Honold J, et al. Transcatheter transplantation of functionally competent BMCs is associated with a decrease in natriuretic peptide serum levels and improved survival of patients with chronic postinfarction heart failure: results of the TOPCARE-CHD Registry. *Circ Res* 2007;100(8):1234–41.
 138. Perin EC, Willerson JT, Pepine CJ, et al. Effect of transcatheter 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(16):1717–26.
 139. Strauer BE, Yousef M, Schannwell CM. 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):721–9.
 140. Fischer-Rasokat U, Assmus B, Seeger FH, et al. A pilot trial to assess potential effects of selective intracoronary bone marrow-derived progenitor cell infusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: final 1-year results of the transplantation of progenitor cells and functional regeneration enhancement pilot trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009;2(5):417–23.
 141. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. 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):2369–79.
 142. Timmers L, Lim S, Arslan F, et al. Reduction of myocardial infarct size by human mesenchymal stem cell conditioned medium. *Stem Cell Res* 2008;1:129–37.
 143. Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation* 2012;126:S54–64.
 144. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet* 2012; 379(9819):895–904.
 145. Shivalkar B, Maes A, et al. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation* 1996;94: 308–15.
 146. Torella D, Ellison GM, Nadal-Ginard B, Indolfi C. Cardiac stem and progenitor cell biology for regenerative medicine. *Trends Cardiovasc Med* 2005;15:229–36.
 147. Gyongyosi M, Wojakowski W, Lemarchand P, et al. Meta-Analysis of Cell-based CaRdiac stUdiEs (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. *Circ Res* 2015;116(8): 1346–60.

Problems and advances in the mesenchymal stem cell therapy for ischemic heart disease

M.A. Konoplyannikov, A.V. Averyanov, V.A. Kalsin

An article reviews the mesenchymal stem cell (MSCs) therapy for ischemic heart disease (IHD). The authors discuss the advantages of MSC therapy, strategies of its modification for improvement of the MSCs regenerative properties, the use of biomaterials as MSC carriers. The results of the experimental and clinical studies of MSCs in IHD are presented.

Keywords. *Ischemic heart disease, mesenchymal stem cells, cell therapy, regenerative medicine, clinical trials.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 61-72.