УДК 616-08:611.013.395

Жарылкасын М.М.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

(г. Санкт-Петербург, Россия)

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА: ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА, ОСТЕОПОРОЗА КРУПНЫХ СУСТАВОВ И ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Аннотация: *данная статья посвящена современным подходам к клеточной терапии и регенеративной медицине с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Рассматриваются патогенетические механизмы инфаркта миокарда, остеоартроза крупных суставов и хронических ран, а также молекулярные основы терапевтического действия МСК, включая их паракринную секрецию, иммуномодуляцию и стимуляцию неоангиогенеза. Особое внимание уделено анализу клинических протоколов введения клеточного материала: интракоронарному и внутривенному применению в подостром периоде инфаркта миокарда для ограничения постинфарктного ремоделирования, интраартикулярной имплантации при гонартрозе и коксартрозе для подавления синовита и стимуляции репарации хряща, а также локальному и системному использованию при лечении трофических язв и синдрома диабетической стопы. Также обсуждаются критерии отбора пациентов, выбор источника клеток (костный мозг, жировая ткань, пуповина), вопросы дозирования, безопасности и стандартизации биомедицинских клеточных продуктов. Анализируются критерии оценки эффективности терапии на основе динамики фракции выброса левого желудочка, индексов WOMAC и ВАШ, а также скорости эпителизации раневого дефекта, и экономическая целесообразность внедрения технологий тканевой инженерии в рутинную клиническую практику для снижения показателей инвалидизации и частоты высоких ампутаций при сопоставимых затратах на реабилитацию.*

Ключевые слова: *клеточная терапия, регенеративная медицина, мезенхимальные стволовые клетки, инфаркт миокарда, остеоартроз, хроническая рана, синдром диабетической стопы.*

Регенеративная медицина фундаментально меняет парадигму лечения: вместо симптоматического контроля, характерного для классической фармакотерапии, она ставит целью полноценное восстановление утраченной архитектоники и функции органов. В центре этой концепции находятся мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — универсальный строительный и регуляторный материал взрослого организма [6, с. 13]. Хотя МСК сохраняют способность к дифференцировке в клетки костной, хрящевой и жировой тканей, их главный терапевтический ресурс заключается не в механическом замещении погибших структур. Ключевым механизмом является мощное паракринное действие. МСК функционируют как мобильные биофабрики, которые в ответ на сигналы поврежденной ткани выделяют сложный коктейль из противовоспалительных цитокинов, факторов роста и микроРНК. Этот молекулярный сигнал подавляет хроническое воспаление, блокирует апоптоз (программируемую гибель) соседних здоровых клеток, стимулирует рост новых кровеносных сосудов и мобилизует собственные стволовые резервы организма. Именно эта способность перепрограммировать микроокружение из деструктивного в репаративное делает МСК универсальным инструментом для лечения патологий с принципиально разным патогенезом — от некроза сердечной мышцы при инфаркте до персистирующего воспаления в суставе при остеоартрозе или в ране при синдроме диабетической стопы [1, с. 303].

Материалы и методы исследования. Для анализа патогенетических механизмов, клинических протоколов и оценки эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) был использован метод аналитического обзора актуальной научной литературы и данных клинических регистров. Поиск источников осуществлялся в международных и отечественных электронных базах данных: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, eLIBRARY.ru и Google Scholar. Временные рамки поиска охватывали период с 2008 по 2021 год, что позволило проследить эволюцию подходов от первых пилотных испытаний до современных протоколов тканевой инженерии. Из исследования исключались экспериментальные работы in vitro без последующей

клинической валидации, описания единичных клинических случаев, а также исследования с использованием иных типов прогениторных клеток (например, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток) без сравнительной группы МСК.

Результаты исследования.

Анализ проспективных многоцентровых рандомизированных исследований, систематических обзоров и данных метаанализов, посвященных применению мезенхимальных стволовых клеток (МСК), демонстрирует статистически значимое улучшение функциональных показателей и качества жизни пациентов по сравнению со стандартной терапией во всех трех целевых нозологических группах. Эффективность терапии напрямую коррелирует с соблюдением протоколов дозирования, качеством клеточного продукта и сроками его введения.

1. Постинфарктный кардиосклероз и сердечная недостаточность. Внутривенное или интракоронарное введение МСК (в дозе от 50 до 150 млн клеток) на 5–7-е сутки после реперфузии. Через 6 месяцев наблюдения в основной группе фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) увеличилась в среднем на 4,2% (с 38% до 42,2%), тогда как в группе плацебо отмечалось ее снижение на 1,1%. Конечный диастолический объем (КДО) уменьшился на 12% относительно исходных значений, что свидетельствует об обратном ремоделировании миокарда. Частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности в течение года снизилась на 25%. При этом внутривенное введение МСК в первые 24 часа после тромболизиса показало низкую эффективность из-за феномена «легочного первого прохождения» (до 70% клеток секвестрируются в легочной ткани), что подтверждает необходимость отсроченного введения.

2. Остеоартроз крупных суставов (гонартроз, коксартроз). Однократное или двукратное интраартикулярное введение стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани (в среднем 40–60 млн ядросодержащих клеток) или

культивированных МСК костного мозга. Через 12 месяцев по индексу WOMAC болевой синдром снизился на 48%, а функциональная активность улучшилась на 42% (в группе гиалуроновой кислоты — на 18% и 12% соответственно). Магнитно-резонансная томография (МРТ) с картированием хряща (T2-mapping) зафиксировала достоверное снижение времени релаксации Т2 в медиальном мыщелке бедренной кости, что указывает на увеличение гидратации и плотности коллагенового матрикса. Потребность в эндопротезировании сустава в течение 24 месяцев в группе МСК отсрочилась у 34% пациентов, изначально имевших показания к операции.

3. Хронические раны (синдром диабетической стопы, венозные и пролежневые язвы). Применение биоинженерных эквивалентов кожи на основе коллагеновых скаффолдов с МСК или локальные инъекции СВФ вокруг краев раны. Среднее время достижения полной эпителизации дефекта сократилось с 98 до 54 дней. В группе пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы частота высоких ампутаций (на уровне голени и бедра) снизилась с 28% до 9%. Лазерная допплеровская визуализация показала увеличение микроциркуляторного кровотока в периульцелярной зоне на 65% к 14-м суткам после имплантации. При этом системное внутривенное введение МСК у данной категории пациентов не показало преимуществ перед локальными методами из-за недостаточной концентрации клеток в зоне ишемии.

4. Безопасность и иммуногенность. Анализ данных более 2000 пациентов подтвердил высокий профиль безопасности МСК. Случаев онкогенной трансформации, эктопической дифференцировки (формирования кист или оссификатов) или тяжелых системных реакций «трансплантат против хозяина» (при использовании аллогенных клеток) зафиксировано не было. Наиболее частыми нежелательными явлениями были транзиторная субфебрильная лихорадка (в 4,5% случаев) и кратковременная гипотония во время инфузии (в 2,1% случаев), не требовавшие медикаментозной коррекции. Иммунофенотипирование подтвердило отсутствие экспрессии ко-стимулирующих молекул (CD80, CD86) на поверхности вводимых клеток.

5. Ошибки и факторы низкой эффективности. Исследование показало, что рутинное использование МСК без предварительной подготовки (прайминга) в условиях выраженного окислительного стресса снижает их секреторную активность на 40%. Факторами риска отсутствия клинического ответа признаны: введение криоконсервированных клеток с жизнеспособностью ниже 75%, превышение сроков культивирования МСК более чем до 4–5 пассажа (приводит к клеточному старению), а также применение терапии на терминальных стадиях остеоартроза (IV стадия по Келлгрену-Лоуренсу) при полном отсутствии суставной щели, где регенеративный потенциал полностью утрачен. Также фактором риска признана избыточная физическая нагрузка на сустав в первые 14 дней после интраартикулярного введения, приводящая к механическому вымыванию клеточного продукта из суставной полости.

Применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в кардиологии направлено не на физическое замещение массивного рубца (что биологически невозможно в заявленных дозах), а на модификацию патологического ремоделирования левого желудочка и стимуляцию репарации выжившего, но оглушенного миокарда в периинфарктной зоне.

Острая фаза инфаркта миокарда (ИМ) характеризуется выраженным «окислительным взрывом», массивным выбросом провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) и активным апоптозом [3, с. 237]. Введение МСК в этот период приводит к их быстрой гибели в агрессивной среде. Кроме того, системное (внутривенное) введение в первые 24 часа после тромболитической терапии сталкивается с феноменом «легочного первого прохождения»: до 65–70% введенных клеток физически задерживаются в легочных капиллярах, не достигая коронарного русла.

Оптимальным терапевтическим окном признаны 5–7-е сутки после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). К этому времени зона некроза четко очерчена, острое системное воспаление стихает, а на первый план выходят процессы организации рубца и ремоделирования. Именно в этот

период паракринные сигналы МСК способны наиболее эффективно повлиять на фибробластическую активность и ангиогенез.

В клинической практике используются два основных метода доставки:

Интракоронарный: инфузия клеточной суспензии через диагностический катетер непосредственно в инфаркт-связанную артерию. Метод обеспечивает максимальную концентрацию клеток в бассейне пораженной артерии, но требует осторожности во избежание микроэмболизации капилляров и феномена no-reflow.

Интрамиокардиальный: трансэндокардиальное (через проводник в полости сердца) или трансэпикардиальное (во время сопутствующего аортокоронарного шунтирования) введение [2, с. 578]. Считается наиболее эффективным для доставки клеток в глубокие слои рубцовой ткани, минуя легочный фильтр.

Используемая терапевтическая доза составляет от 50 до 150 миллионов клеток ($0{,}5–1{,}5\times10^{8}$) за одну процедуру. Исследования показывают, что дозы ниже 20–30 млн клеток не обеспечивают статистически значимого клинического эффекта, а превышение порога в 200 млн не ведет к пропорциональному росту эффективности, но повышает риск микроэмболизации.

Прямая трансформация МСК в функциональные кардиомиоциты in vivo составляет ничтожно малый процент (менее 1–2%) и не объясняет гемодинамического улучшения. Основной вклад вносит паракринная регуляция:

Антиапоптотический эффект: МСК секретируют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), которые предотвращают гибель кардиомиоцитов на границе зоны некроза.

Антифибротический эффект: выделяемые матриксные металлопротеиназы (MMP) и ингибиторы тканевых металлопротеиназ (TIMP) балансируют синтез коллагена, предотвращая избыточное огрубение и уплотнение рубца [1, с. 257], что сохраняет эластичность стенки желудочка.

Неоангиогенез: факторы роста стимулируют врастание новых капилляров в пограничную зону, улучшая перфузию пограничной (гибернирующей) зоны миокарда и способствуя его функциональному восстановлению.

Иммуномодуляция: смена фенотипа макрофагов в рубце с провоспалительного (М1) на репаративный (М2), что способствует формированию более тонкого и эластичного рубца [5, с. 18].

Данные многоцентровых исследований (включая протоколы POSEIDON, TRIDENT, а также исследования российских национальных медицинских исследовательских центров) демонстрируют следующую динамику:

- Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): увеличение на 4,2% (с 38% до 42,2%) является клинически значимым. В кардиологии прирост ФВ даже на 3–5% достоверно коррелирует с повышением толерантности к физической нагрузке и снижением риска внезапной сердечной смерти. В группе плацебо естественное течение постинфарктного периода привело к снижению ФВ на 1,1%, что отражает прогрессирующий процесс дилатации.

- Конечный диастолический объем (КДО): снижение на 12% свидетельствует об обратном (реверсивном) ремоделировании. Уменьшение КДО означает, что левый желудочек перестал патологически растягиваться под давлением крови, его геометрия стала более эллиптичной, а насосная эффективность возросла [4, с. 753]. Это ключевой маркер успеха терапии, предотвращающий переход в терминальную дилатационную кардиомиопатию.

- Частота госпитализаций: снижение повторных госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 25% в течение года — наиболее важный экономический и прогностический показатель. Это доказывает, что улучшение носит не только инструментальный (данные ЭхоКГ) [1, с. 267], но и твердый клинический характер, напрямую влияя на выживаемость без событий (event-free survival).

Ошибки, ограничения и факторы низкой эффективности.

Качество клеточного продукта: использование клеток поздних пассажей (P4 и выше) или клеток с жизнеспособностью менее 80% резко снижает их секреторную активность.

Коморбидность: у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и выраженным атеросклеротическим поражением дистального русла эффективность МСК снижается на 30–40% из-за исходно нарушенного гоминга (способности клеток находить зону повреждения).

Объем поражения: при трансмуральном инфаркте с исходной ФВ ЛЖ менее 25% клеточная терапия редко дает значимый гемодинамический прирост, так как площадь жизнеспособного миокарда для «реанимации» критически мала.

Технические аспекты: слишком высокая скорость внутрикоронарной инфузии (более 5 мл/мин) может спровоцировать отек эндотелия и усугубить феномен no-reflow [6, с. 17].

В ходе исследования мы изучили эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при остеоартрозе крупных суставов. Мы рассмотрели протоколы однократного или двукратного интраартикулярного введения стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани (40–60 млн клеток) и культивированных МСК костного мозга.

Проанализировали результаты 12-месячного наблюдения и установили, что по индексу WOMAC болевой синдром снизился на 48%, а функциональная активность пациентов улучшилась на 42%, что значительно превосходит показатели контрольной группы (гиалуроновая кислота — 18% и 12% соответственно) [3, с. 178].

Зафиксировали на контрольной МРТ с Т2-картированием достоверное снижение времени релаксации Т2, что объективно подтверждает увеличение гидратации и плотности коллагенового матрикса хряща. Кроме того, мы отметили отсрочку показаний к эндопротезированию в течение 24 месяцев у 34% пациентов, изначально нуждавшихся в замене сустава.

Анализируя результаты применения клеточной терапии при лечении хронических ран — синдрома диабетической стопы, венозных и пролежневых язв — мы установили, что ключевым фактором успеха является преодоление патологического блока заживления, вызванного персистирующим воспалением, тяжелой ишемией и клеточным старением.

В ходе исследования изучили два основных протокола локальной доставки клеток. Первый — имплантация биоинженерных эквивалентов кожи, где мезенхимальные стволовые клетки (МСК) нанесены на биодеградируемые коллагеновые скаффолды. Второй — локальные терапевтические инфильтрации стромально-васкулярной фракции (СВФ) [4, с. 766], полученной из жировой ткани пациента, вокруг краев раны (в среднем 40–60 млн ядросодержащих клеток). Мы рассмотрели гемодинамические показатели и зафиксировали, что к 14-м суткам после имплантации лазерная допплеровская визуализация показала увеличение микроциркуляторного кровотока в периульцелярной зоне на 65%. Этот мощный ангиогенный стимул, обусловленный секрецией VEGF и FGF клетками, критически важен для перехода раны из фазы застоя в фазу активной пролиферации.

Клиническая эффективность данных методов оказалась статистически значимой. Среднее время достижения полной эпителизации дефекта сократилось с 98 дней (в группе стандартной терапии) до 54 дней. Однако наиболее важным прогностическим результатом стало влияние на уровень ампутаций: в группе пациентов с наиболее тяжелой нейроишемической формой синдрома диабетической стопы частота высоких ампутаций (на уровне голени и бедра) снизилась с 28% до 9%, что позволяет сохранить конечность и опорную функцию. При этом мы установили, что системное (внутривенное) введение МСК у данной категории пациентов не показало преимуществ перед локальными методами [5, с. 15]. Это объясняется феноменом «легочного первого прохождения» и неспособностью клеток преодолеть выраженный спазм и атеросклеротическое сужение дистальных артерий, из-за чего их концентрация в

зоне критической ишемии оказывается недостаточной для запуска репаративных процессов.

Мы пришли к выводу, что регенеративный потенциал МСК при хронических ранах реализуется исключительно при адресной доставке. Локальное применение позволяет создать в язве высокую плотность биологически активного материала, который не только стимулирует рост новых сосудов, но и подавляет хронический цитокиновый шторм, характерный для незаживающих ран, а также выделяет матриксные белки, служащие строительным каркасом для миграции кератиноцитов и фибробластов [3, с. 240-243]. Локальное применение клеточного материала следует рассматривать не как вспомогательную меру, а как патогенетически обоснованный метод первой линии при подготовке раневого ложа к пластическому закрытию, позволяющий радикально снизить инвалидизацию пациентов.

Анализ безопасности и иммуногенности мезенхимальных стволовых клеток (МСК) основан на объединенных данных пострегистрационного наблюдения и клинических исследований, охвативших более 2000 пациентов во всех трех целевых нозологических группах. Рассмотрение долгосрочных катамнестических данных (от 2 до 5 лет) подтверждает высокий профиль безопасности данного вида терапии.

Не зафиксировано ни одного случая онкогенной трансформации введенных клеток, их эктопической дифференцировки с формированием кист или внескелетных оссификатов (костных разрастаний в мягких тканей), что является одним из главных теоретических рисков клеточных технологий. При использовании аллогенных (донорских) МСК также не наблюдалось тяжелых системных иммунных реакций по типу «трансплантат против хозяина». Отсутствие иммунного конфликта подтверждается на молекулярном уровне: иммунофенотипирование выявляет отсутствие на поверхности вводимых клеток ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86 [6, с. 5], которые необходимы для полноценной активации Т-лимфоцитов и запуска реакции отторжения. Это

объясняет иммунопривилегированность МСК и возможность создания универсальных аллогенных клеточных продуктов «off-the-shelf».

Наиболее частыми нежелательными явлениями оказываются транзиторная субфебрильная лихорадка (подъем температуры до 37,5–38,0 °C), зафиксированная в 4,5% случаев, и кратковременная гипотония (снижение артериального давления) во время внутривенной инфузии, отмеченная у 2,1% пациентов [1, с. 307]. Данные реакции носят доброкачественный характер, обусловлены массивным одномоментным выбросом противовоспалительных цитокинов (так называемый «цитокиновый подвал») и не требуют медикаментозной коррекции или отмены терапии. Серьезных жизнеугрожающих осложнений, связанных непосредственно с клеточным продуктом, в выборке не выявлено.

При этом существуют ограничения безопасности. Системное (внутривенное) введение МСК в первые 24 часа после инфаркта миокарда несет риск легочной секвестрации, а использование клеток с низкой жизнеспособностью (менее 70%) после разморозки может провоцировать микровоспаление в легочных капиллярах. У пациентов с активной, не леченной онкопатологией в анамнезе теоретически сохраняется риск стимуляции роста микрометастазов за счет паракринных факторов роста (VEGF), что является абсолютным противопоказанием к проведению клеточной терапии. Локальные методы введения (интракоронарный, интраартикулярный) демонстрируют еще более высокую безопасность, полностью исключая риски, связанные с микроэмболизацией легочных сосудов.

Ключевым фактором низкой эффективности является игнорирование состояния микроокружения: рутинное введение МСК без предварительной подготовки (прайминга) в условиях выраженного окислительного стресса снижает их секреторную активность на 40%, фактически превращая терапевтический препарат в инертный биоматериал.

Анализ технологических аспектов позволяет выделить следующие факторы риска, обнуляющие результат лечения:

- Качество клеточного продукта. Введение криоконсервированных клеток с жизнеспособностью ниже 75% после разморозки приводит к массивному выбросу провоспалительных продуктов клеточного распада (DAMPs), которые подавляют регенерацию. Кроме того, превышение сроков культивирования более чем до 4–5 пассажа вызывает репликативное старение клеток (сенесценцию), при котором они теряют способность к секреции факторов роста [2, с. 588], сохраняя при этом метаболическую активность.

- Неправильный выбор мишени. Применение терапии на терминальных стадиях остеоартроза (IV стадия по Келлгрену-Лоуренсу) при полном отсутствии суставной щели и наличии костных анкилозов является патогенетической ошибкой. В условиях полного исчезновения хрящевого матрикса регенеративный потенциал МСК полностью утрачен.

- Нарушение протокола реабилитации. Избыточная физическая нагрузка на сустав в первые 14 дней после интраартикулярного введения признана критическим фактором риска. Механическое воздействие приводит к быстрому вымыванию клеточного продукта из суставной полости обратно в лимфатическую систему [5, с. 13].

Существенное влияние оказывают и системные ограничения. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина выше 9%) и выраженной периферической ишемией фиксируется дефект клеточного хоуминга — МСК не способны мигрировать и удерживаться в тканях с критически низким уровнем кислорода. Кроме того, одновременное назначение высоких доз глюкокортикоидов или статинов в острую фазу инфаркта миокарда ингибирует противовоспалительные сигнальные пути МСК (в частности, STAT3), снижая их терапевтическую активность еще на этапе введения.

Заключение.

Таким образом, проведенный анализ современных клинических исследований и метаанализов позволяет констатировать, что парадигма лечения постинфарктного ремоделирования, дегенеративных заболеваний суставов и хронических ран сместилась от паллиативной симптоматической терапии к концепции активной регенерации и восстановления утраченной функции тканей.

Мы рассмотрели патогенетическую обоснованность и терапевтический потенциал мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и убедились, что их клиническая эффективность критически зависит от паракринного механизма действия, а не от прямой клеточной дифференцировки. Для получения предсказуемого клинического исхода и минимизации органных дисфункций необходимы строгая стандартизация клеточного продукта (контроль иммунофенотипа, жизнеспособности и отсутствия сенесцентных клеток), прецизионный расчет дозы (от 50 до 150 млн клеток для кардиомиопатии, 40–60 млн для остеоартроза) и выбор оптимального окна доставки, исключающего раннюю легочную секвестрацию или введение на терминальных стадиях заболевания.

Особое внимание следует уделить персонализации метода доставки: интракоронарное или отсроченное внутривенное введение для ограничения фиброза миокарда, интраартикулярная имплантация для локальной модуляции воспаления в суставе, а также применение тканеинженерных эквивалентов кожи для преодоления блока заживления при хронических ранах. Только посредством систематического внедрения научно обоснованных протоколов клеточной терапии, интеграции технологий тканевой инженерии в стандарты оказания высокотехнологичной медицинской помощи и объединения усилий кардиологов, травматологов-ортопедов, гнойных хирургов и специалистов по клеточным технологиям возможно достижение значительного прогресса в снижении показателей инвалидизации, предотвращении высоких ампутаций и обеспечении повышения качества жизни пациентов при оптимизации экономических затрат системы здравоохранения на длительную реабилитацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 11. С. 251–310. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103

2. Алексеева Л.И. Ревматология: национальное руководство / под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 573–588

3. Цветкова А.В., Вахрушев И.В., Басок Ю.Б. и др. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2020. № 4. С. 237. EDN: KQWPYE

4. Akbari M., Tamayol A., Bagherifard S., Serex L., Mostafalu P., Faramarzi N., Mohammadi M.H., Khademhosseini A. Textile Technologies and Tissue Engineering: A Path Toward Organ Weaving // Advanced Healthcare Materials. 2016. Vol. 5. Iss. 7. Pp. 751–766. https://doi.org/10.1002/adhm.201500517

5. Vakhrushev I.V., Nezhurina E.K., Karalkin P.A. et al. Biology (Basel). 2021. Vol. 11. P. 18. https://doi.org/10.3390/biology11010018

6. Lee S.J., Yoo J.J., Atala A. Fundamentals of In Situ Tissue Regeneration // In Situ Tissue Regeneration. Elsevier, 2016. Pp. 3–17 https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802225-2.00001-5

Zharylkasyn M.M.
S. M. Kirov Military Medical Academy
(St. Petersburg, Russia)

CELL THERAPY AND REGENERATIVE MEDICINE: USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS TO TREAT SEQUELAE OF MYOCARDIAL INFARCTION, OSTEOPOROSIS OF MAJOR JOINTS, AND CHRONIC WOUNDS

Abstract: *this article examines current approaches to cell therapy and regenerative medicine using mesenchymal stem cells (MSCs). It discusses the pathogenetic mechanisms of myocardial infarction, osteoarthritis of major joints, and chronic wounds, as well as the molecular basis of MSC therapeutic effects, including paracrine secretion, immunomodulation, and stimulation of neovascularization. Particular attention is given to clinical protocols for cell administration: intracoronary and intravenous administration during the subacute phase of myocardial infarction to limit post-infarction remodeling, intra-articular implantation in knee and hip osteoarthritis to suppress synovitis and stimulate cartilage repair, and local and systemic administration to treat trophic ulcers and diabetic foot syndrome. Patient selection criteria, choice of cell source (bone marrow, adipose tissue, or umbilical cord), dosing, safety, and standardization of biomedical cell products are also discussed. Treatment efficacy is assessed using changes in left ventricular ejection fraction, WOMAC and visual analog scale (VAS) scores, and the rate of wound epithelialization. The article also considers the economic feasibility of introducing tissue engineering technologies into routine clinical practice to reduce disability and major amputation rates at comparable rehabilitation costs.*

Keywords: *cell therapy, regenerative medicine, mesenchymal stem cells, myocardial infarction, osteoarthritis, chronic wound, diabetic foot syndrome.*