

Использование клеток аутологичного костного мозга для улучшения перфузии миокарда при хирургическом лечении больных пороками клапанов сердца

В.В. Давыденко, В.В. Гриценко, Б.В. Афанасьев, А.А. Матюков, Н.В. Майоров, С.В. Лапекин, С.С. Рощупкин

ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Using autologous bone marrow cells to improve myocardial perfusion in surgical treatment of patients with valvular defect heart

V.V. Davydenko, V.V. Gricenko, B.V. Afanasiev, A.A. Matyukov, N.V. Mayorov, S.V. Lapekin, C.C. Roshchupkin
SEI HPE Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg

В работе представлены результаты пилотного клинического исследования по использованию интрамиокардиального введения моноклеарной фракции клеток аутологичного костного мозга в качестве дополнительной процедуры к стандартному хирургическому лечению у 10 больных пороками клапанов сердца с целью оценки возможности улучшения кровоснабжения в зонах выраженной гипоперфузии и рубцовых изменений миокарда. В сроки наблюдения за больными до 72 мес. после клеточной трансплантации показана безопасность этого метода лечения, улучшение перфузии и регионарной сократимости миокарда в зонах введения моноклеарной фракции клеток аутологичного костного мозга.

Ключевые слова: пороки клапанов сердца, моноклеарная фракция клеток аутологичного костного мозга, перфузия миокарда.

Пороки клапанов сердца (ПКС) составляют значительную часть среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, а основным методом их лечения является хирургическая коррекция: клапаносохраняющие операции или протезирование. Однако у значительной части пациентов, даже после гемодинамически эффективной коррекции ПКС, сохраняется и прогрессирует хроническая сердечная недостаточность (ХСН), что, по современным представлениям, объясняется двумя основными причинами: исходным состоянием (ремоделированием) миокарда — развитием в нем кардиосклероза и гибернацией кардиомиоцитов вследствие резидуальной хронической гипоперфузии [1]. Известно, что гибернация миокарда, характеризующаяся снижением энергетических процессов в кардиомиоцитах и нарушением их сократительной функции, обратима при нормализации кровоснабжения [1–3]. Поэтому восстановление адекватного кровоснабжения миокарда является важной задачей комплексного хирургического лечения больных ПКС. В настоящее время в случаях сочетания ПКС со стенозированием проксимального отдела коронарных артерий широко применяется прямая реваскуляризация миокарда: аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование или баллонная коронароангиопластика со стентированием.

Вместе с тем отмечено, что при ПКС снижение перфузии миокарда может наблюдаться при отсутствии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий, нередко носит мозаичный характер: наряду с зонами незначительной и умеренной встречаются участки с выраженной и резкой гипоперфу-

The paper presents the results of a pilot clinical study of the use of injection intramiocardial mononuclear fraction of cells autologous bone marrow as an additional procedure to the standard surgical treatment in 10 patients of heart valve defects in order to assess opportunities to improve blood flow in areas of severe hypoperfusion and myocardial scarring. In terms of monitoring of patients to 72 months after cell transplantation demonstrated the safety of this treatment, the improvement of regional perfusion and myocardial contractility in the areas of injection autologous mononuclear fraction of bone marrow cells.

Key words: Key words: valvular heart diseases, mononuclear fraction of autologous bone marrow cells, myocardium perfusion.

зией (в основном в зонах рубцов и кардиосклероза) [4]. Также показано, что после стандартного хирургического лечения ПКС в зонах рубцовых изменений миокарда, как правило, существенного улучшения перфузии достичь не удается [5].

В последние годы изучается возможность улучшения перфузии и сократимости миокарда в случаях его рубцового изменения и при ХСН различной этиологии на основе применения новой медицинской технологии — стимуляции неоангиогенеза, в частности, за счет трансплантации в миокард различных клеток аутологичного костного мозга [6–14]. Специального исследования по применению метода стимуляции неоангиогенеза в комплексном хирургическом лечении больных ПКС для улучшения перфузии рубцово-измененного миокарда ранее не проводилось, что и послужило поводом к выполнению данной работы.

Цель исследования. В пилотном клиническом исследовании оценить возможность применения, безопасность и эффективность интрамиокардиального введения моноклеарной фракции клеток аутологичного костного мозга (МФКАКМ) для улучшения перфузии миокарда у больных ПКС в качестве дополнительной процедуры к стандартному хирургическому лечению.

Материал и методы

В исследование включены 10 больных ПКС различной этиологии, ХСН III и IV функционального класса (ФК) (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)), исходно имеющих зоны рубцового изменения миокарда с выраженной

e-mail: kuzet@mail.ru

и резкой гипоперфузией в сочетании с локальным нарушением сократительной способности, которым в клинике госпитальной хирургии № 2 в 2004–2005 гг., после предварительно проведенного экспериментального исследования [15–17], решения локального Этического Комитета и на основе добровольного письменного информированного согласия пациентов выполнена интрамиокардиальная трансплантация МФКАКМ в качестве дополнительной процедуры к стандартному хирургическому лечению. Характеристика пациентов перед хирургическим лечением представлена в таблице 1.

Всем больным интраоперационно, перед стернотомией, пункционно выполнена миелозксфузия из грудины в объеме 120 ± 5 мл. Костномозговая взвесь помещалась в стерильные пластиковые контейнеры «Гемакон» с добавлением к ней гепарина из расчета 50 МЕ на 4 мл костномозговой взвеси. Затем выделяли МФКАКМ методом седиментации, используя 6% раствор гидроксиэтилированного крахмала (6% HAES, Фрезениус) в соотношении 1:4 (к смеси костного мозга с гепарином). Общий объем трансплантата МФКАКМ был 20 ± 5 мл и содержал

в среднем $1,0 \pm 0,3 \times 10^9$ клеток (жизнеспособность 99,6%), среди них $2,1 \pm 0,6\%$ CD34⁺ клеток. Подсчет клеток в трансплантате проводили в камере Горяева, долю CD34⁺-клеток определяли методом проточной цитофлуометрии, а жизнеспособность — по числу клеток, окрашенных 0,4% раствором трипанового синего (Лабтех, Россия). Дополнительно, наличие в трансплантате клеток-предшественниц гемопоэза и мультипотентных мезенхимных стромальных клеток было подтверждено во всех случаях появлением характерных колоний при культивировании МФКАКМ по общепринятым методикам. После окончания основного этапа хирургической коррекции — имплантации митрального протеза у 4 пациентов, аортального протеза у 5 пациентов, митрального и аортального протезов у 1 пациента и дополнительно у 4 пациентов — аортотокоронарного шунтирования и герметизации камер сердца, вокруг зон выраженной и резкой гипоперфузии миокарда (зоны рубцов) производилось введение МФКАКМ путем множественных интрамиокардиальных инъекций от 16 до 20 (в среднем 18 ± 2), каждая объемом не более 0,15 мл, оставшийся объем трансплантата вводился интракоронарно.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных перед хирургическим лечением

Показатели	Исследуемая группа больных
Количество пациентов	10
Средний возраст (лет) ($M \pm m$)	51 ± 12
Половой состав	4 женщины, 6 мужчин
ФК (NYHA)	III ФК – 8 пациентов, IV ФК – 2 пациентов
Стенокардия напряжения ФК (CCS)	2–3 ФК – 6 пациентов
Одышка при нагрузке	у 10 пациентов
Поражение клапанов сердца	МК у 4 пациентов, АК у 5 пациентов, МК+АК у 1 пациента
Этиология ПКС	Ревматизм – 6 пациентов, врожденный бикуспидальный аортальный клапан с развитием критического стеноза – 2 пациента, инфекционный эндокардит – 2 пациента
Гипертрофия миокарда левого желудочка	у 10 пациентов
Рубцовые изменения миокарда левого желудочка	у 10 пациентов
Фракция выброса левого желудочка (ФВ) % ($M \pm m$)	47 ± 13
Гемодинамически значимые сужения коронарных артерий, требовавшие шунтирования	у 4 пациентов
Среднее значение перфузии миокарда левого желудочка (% от перфузии здорового миокарда) ($M \pm m$)	$64,8 \pm 8,8$
Площадь гипоперфузии миокарда левого желудочка (% площади полярной диаграммы левого желудочка) ($M \pm m$)	68 ± 8
Площадь выраженной и резкой гипоперфузии миокарда (% площади полярной диаграммы левого желудочка) ($M \pm m$)	12 ± 3

Примечание: CCS — классификация стенокардии напряжения Канадской сердечно-сосудистой ассоциации; ФК — функциональный класс; МК — митральный клапан; АК — аортальный клапан.

Обследование больных выполнялось перед хирургическим лечением, через 1, 12 и 72 мес. после него и включало стандартное клиническое исследование, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), исследование перфузии и регионарной сократимости миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) на томографической двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (США) по стандартной методике в состоянии функционального покоя с использованием радиофармацевтического препарата (РФП) 99m Tc-технетрил (Диамед, Россия) в дозе 1000 МБк. Основой количественной оценки являлось ориентированное в одной плоскости реконструированное изображение миокарда левого желудочка (bull eye). Полученные изображения (полярные перфузионные диаграммы) разделялись на 20 сегментов, позволяющих точно локализовать участки нарушения перфузии по отношению к стенкам левого желудочка (передней, задней, латеральной, межжелудочковой перегородке). Участки гипоперфузии миокарда визуализировались в виде снижения накопления РФП — «дефектов перфузии» — по отношению к интактному миокарду. Различали следующие степени нарушения перфузии миокарда: «незначительное снижение» (снижение накопления РФП менее 30% от максимального), «умеренное снижение» (от 30 до 50%), «выраженное снижение» (от 50 до 70%), «резкое снижение» (свыше 70 %), соответствующее рубцовым изменениям [18]. По стандартной методике также посегментарно количественно оценивалась сократимость миокарда. Проводили сравнение перфузии и регионарной сократимости в сегментах миокарда левого желудочка, в которые вводились МФКАКМ до операции, и в послеоперационном периоде. Дополнительно также рассчитывали и оценивали в динамике такие показатели, как: доля (в %) площади полярной диаграммы левого желудочка с гипоперфузией и доля (в %) площади полярной диаграммы левого желудочка с выраженной и резкой гипоперфузией, среднее значение перфузии миокарда левого желудочка в % от перфузии здорового миокарда.

Статистическая обработка. Для статистической обработки данных использовалась статистическая программа SPSS. При небольшом числе наблюдений достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Все данные представляли в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение» и значение p менее 0,05 рассматривали в качестве статистически значимого.

Результаты

Операционный и ранний послеоперационный (госпитальный) период. Длительность процедуры миоэксфузии составила в среднем 14 ± 4 минуты. Ни в одном случае каких-либо осложнений, связанных с эксплантацией костного мозга, не отмечено. Время выделения МФКАКМ составило от 80 до 119 (в среднем 100 ± 19) минут, поэтому подготовка трансплантата не требовала удлинения обычных сроков кардиохирургического вмешательства. Гематом и кровотечения в зонах интрамиокардиальной клеточной трансплантации не отмечено. Течение интраоперационного периода не отличалось от стандартного. Послеоперационный госпитальный период также, в целом, протекал типично, хотя и обращало на себя внимание развитие транзиторных нарушений ритма у

3 (30%) больных в период с 3-х по 10-е сут.: у одного пациента — пароксизмальное трепетание предсердий, у двух — множественные предсердные или желудочковые экстрасистолы, которые были купированы применением антиаритмических препаратов. Перед выпиской субъективное улучшение отмечали все пациенты, также во всех случаях зарегистрировано улучшение внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ: увеличение ФВ и уменьшение размеров камер сердца.

Через 12 мес. после операции. К моменту этого обследования были живы 9 пациентов. 1 пациентка 72 лет умерла через 8 мес. после операции от острой сердечной недостаточности, вызванной острым инфекционным эндокардитом, которым осложнился грипп. По данным патологоанатомического вскрытия каких-либо особенностей ни макроскопически, ни микроскопически в зоне трансплантации МФКАКМ в миокард выявлено не было. Все пациенты субъективно отмечали улучшение по сравнению с дооперационным периодом, уменьшился ФК по NYHA (табл. 2). Стенокардия напряжения сохранялась у 2 из 6 пациентов, но была менее выражена, у них же по данным ЭКГ продолжали регистрироваться признаки недостаточности коронарного кровообращения (см. табл. 2). По данным ЭхоКГ функция протезов во всех случаях была удовлетворительной, отмечено улучшение насосной функции левого желудочка сердца, уменьшение зон гипокинезии и акинезии (см. табл. 2). По данным ОФЭКТ достоверно, по сравнению с дооперационным периодом, улучшились показатели перфузии миокарда, причем это отмечено и в зонах рубцовых изменений, где вводились МФКАКМ (табл. 3, 4). Здесь же зарегистрировано улучшение региональной сократимости миокарда (см. табл. 4).

Через 72 мес. после операции. К моменту этого обследования живыми оставались 7 пациентов. Два пациента: женщина 62 лет и мужчина 76 лет — умерли от инсульта и острого инфаркта миокарда соответственно, через 38 и 44 мес. после операции. У умерших пациентов по протоколам патологоанатомического вскрытия также каких-либо особенностей ни макроскопически, ни микроскопически в зоне трансплантации МФКАКМ в миокард выявлено не было.

Все обследованные пациенты отмечали хорошую переносимость физической нагрузки, относились к 1–2 ФК по NYHA (см. табл. 2). Стенокардия напряжения 1 ФК по CCS сохранялась у 1 пациента, одышка при выраженной нагрузке — у 2 пациентов, 5 человек вернулись к труду. По данным ЭКГ признаки недостаточности коронарного кровообращения в состоянии функционального покоя зарегистрированы у 1 пациента (см. табл. 2). По данным ЭхоКГ нарушений функции протезов не отмечено, показатели насосной функции левого желудочка сердца существенно не отличались от показателей, отмеченных на предыдущем обследовании, однако у части пациентов перестали выявляться зоны гипокинезии (см. табл. 2.) По данным ОФЭКТ показатели перфузии миокарда и регионарной сократимости лишь незначительно снизились, по сравнению с предыдущим обследованием (см. табл. 3, 4). На рисунке представлен пример динамики перфузионных полярных диаграмм левого желудочка сердца. Никаких патологических изменений в миокарде в зоне введения МФКАКМ не отмечено. Онкологических заболеваний у всех больных исследуемой группы в указанные сроки обследования выявлено не было.

Таблица 2. Данные клинического и функционального обследования пациентов до операции и в отдаленные сроки после введения МФКАКМ

№	ФК (по NYHA)			ЭКГ			ЭхоКГ (зона гипокинезии (+), ФВ %)		
	до лечения	через 12 мес. после лечения	через 72 мес. после лечения	до лечения	через 12 мес. после лечения	через 72 мес. после лечения	до лечения	через 12 мес. после лечения	через 72 мес. после лечения
1	4	1–2	1	ХКН			+ 27%	+ 68%	+ 62%
2	3	2	1–2	ХКН		ХКН	+ 60%	+ 64%	+ 68%
3	3						+ 43%		
4	3	2	1–2				+ 62%	68%	70%
5	3	1–2	1–2	ХКН			+ 66%	+ 67%	69%
6	3	1–2	1				+ 62%	69%	66%
7	3	2		ХКН	ХКН		+ 58%	+ 59%	
8	4	3		ХКН	ХКН		+ 37%	+ 45%	
9	3	1–2	1–2				+ 67%	68%	70%
10	3	2	1–2	ХКН			+ 70%	68%	71%

Примечание: № — регистрационный номер пациента в исследовании; ХКН — хроническая коронарная недостаточность; ФВ — глобальная фракция выброса левого желудочка; ФК — функциональный класс сердечной недостаточности; «+» — наличие участка гипокинезии левого желудочка.

Таблица 3. Показатели перфузии миокарда у обследованных больных до и в отдаленные сроки после кардиохирургического лечения

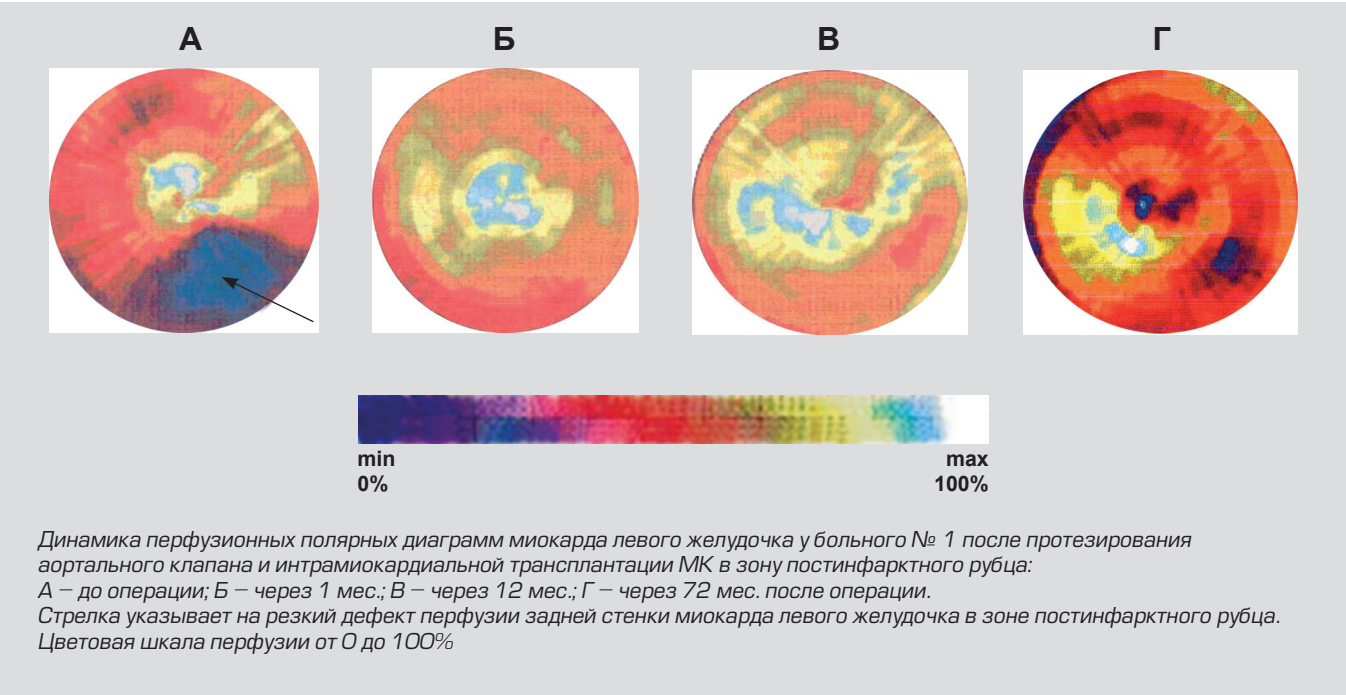
Среднее значение перфузии миокарда левого желудочка (% от перфузии здорового миокарда)			Площадь гипоперфузии миокарда левого желудочка (% площади полярной диаграммы левого желудочка)			Площадь выраженной и резкой гипоперфузии миокарда левого желудочка (% площади полярной диаграммы левого желудочка)		
до лечения	через 12 мес. после лечения	через 72 мес. после лечения	до лечения	через 12 мес. после лечения	через 72 мес. после лечения	до лечения	через 12 мес. после лечения	через 72 мес. после лечения
64,8±8,8	79±9,2*	74±8,7*	68±8	38±9*	41±8*	12±3	4±1*	5±2*

Примечание: * — статистическая значимость различий по сравнению с показателем дооперационного периода ($p < 0,05$).

Таблица 4. Показатели перфузии и регионарной сократимости в сегментах миокарда, где вводилась МФКАКМ до и в отдаленные сроки после операции

№	Область введения МФКАКМ (стенки левого желудочка)	Перфузия миокарда в области введения, % от максимального			Кинетика миокарда в области введения (подвижность), % от максимального		
		до лечения	через 12 мес.	через 72 мес.	до лечения	через 12 мес.	через 72 мес.
1	задняя	35	65*	62*	37	44*	47*
	боковая	29	70*	66*	36	39	42*
2	верхушка	42	70*	72*	55	69*	67*
	боковая	56	86*	84*	48	52	53
4	верхушка	43	74*	76*	50	53	57*
	боковая	40	94*	90*	43	45	46
5	верхушка	58	68*	75*	73	74	76
	боковая	53	90*	86*	50	53	55
	задняя	34	60*	67*	47	50	51
6	верхушка	50	78*	74*	50	56*	57*
	боковая	60	72*	85*	40	45*	44
9	верхушка	60	68	71*	60	64	69*
	боковая	56	78*	86*	57	58	60
	задняя	45	66*	62*	40	43	45
10	верхушка	57	73*	77*	67	76*	80*
	боковая	47	70*	79*	49	56*	58*
	задняя	48	78*	83*	55	63*	66*

Примечание: № — регистрационный номер пациента в пилотном исследовании; * — статистическая значимость различий по сравнению с показателем дооперационного периода (p < 0,05).



Обсуждение

Прошло 10 лет после первой публикации о клиническом использовании интрамиокардиального введения МФКАКМ в лечении ишемической болезни сердца [10]. К настоящему времени в мире накоплен уже довольно значительный опыт использования этих клеток в острой и хронической стадии инфаркта миокарда, при кардиомиопатии и ХСН, позволивший А. Abdel-Lafit с соавт. (2007) представить систематизированные данные и провести мета-анализ 18 наиболее полноценных мировых научных исследований, включавших 999 пациентов. В этой работе был сделан вывод, что трансплантация аутологичных клеток костного мозга в миокард при указанной патологии безопасна и способствует улучшению физиологических и анатомических параметров миокарда, улучшает функциональное состояние пациентов и может в дальнейшем войти в стандарты лечения [7]. В клинических исследованиях при интрамиокардиальном введении МФКАКМ было зафиксировано улучшение перфузии поврежденного миокарда [8–10, 12, 14], повышение региональной [8–12] и глобальной [8, 10, 12, 14] сократительной способности миокарда, уменьшение конечного диастолического размера левого желудочка, уменьшение зоны инфарктного рубца [11].

В представленном нами пилотном исследовании у пациентов с ПКС были получены сходные положительные данные в динамике перфузии и регионарной сократительной способности миокарда в зонах с исходной выраженной и резкой гипоперфузией и гипокинезией после введения в них МФКАКМ, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки наблюдения. Важным представляется то, что при стандартном хирургическом лечении без применения клеточной терапии в зонах рубцовых изменений существенно улучшить перфузию миокарда не удастся [5]. Полученный терапевтический эффект связывают как с паракринным действием вводимых клеток костного мозга, так и наличием в трансплантате клеток-предшественниц эндотелиоцитов, обеспечивающих неоангиогенез и васкулогенез в зоне поврежденного миокарда и уменьшающих гибернацию кардиомиоцитов [13, 19].

Важным остается решение вопроса о безопасности интрамиокардиального введения МФКАКМ, являющейся смесью клеток, включающих как гемопоэтические и мезенхимные стволовые клетки, различные клетки-предшественницы, так и уже дифференцированные клетки. В единичных эксперимен-

тальных работах на животных были зафиксированы случаи образования кальцификатов и даже оссификатов, а также ангиоматозных образований в зонах введения МФКАКМ в миокард [20], однако во всех клинических исследованиях, включая и данное пилотное исследование у больных ПКС таких находок не было, не только по результатам ЭхоКГ, но и по данным морфологического исследования сердец у умерших пациентов.

В научной литературе также обсуждается такая проблема клеточной терапии, как возможность малигнизации трансплантированных клеток костного мозга или их способность индуцировать образование в организме различных онкологических процессов [21]. Такая потенциальная опасность зафиксирована лишь в эксперименте на животных в отношении трансплантации уже трансформированных в результате длительного культивирования мультипотентных мезенхимных стромальных клеток [21]. В клинических же исследованиях при использовании МФКАКМ таких данных не зарегистрировано. В нашем пилотном исследовании ни в одном случае в указанные сроки наблюдения не было отмечено возникновения онкологических процессов, что позволяет согласиться с мнением других исследователей о безопасности использования этих клеток для лечения заболеваний сердца.

Представленное исследование носило характер «пилотного», соответствует I фазе клинического исследования, полученные в нем результаты показали воспроизводимость, безопасность и зафиксировали положительный терапевтический эффект от интрамиокардиального введения МФКАКМ больным ПКС. Однако для окончательного вывода об эффективности и полноценной оценки роли этой технологии в улучшении состояния миокарда и его места в комплексном хирургическом лечении больных ПКС, в соответствии с требованиями доказательной медицины и законодательными актами, требуется выполнение последующих фаз клинического исследования.

Выводы

1. Дополнение стандартного хирургического лечения больных ПКС интрамиокардиальным введением МФКАКМ в зоны выраженной и резкой гипоперфузии и рубцового изменения миокарда безопасно.
2. В зонах введения МФКАКМ отмечается улучшение перфузии и регионарной сократимости миокарда в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Camici P.G. Hibernation and heart failure. *Heart* 2004; 90(1): 141–3.
2. Сениор Р, Лахири А. Визуализация метаболических процессов: прогнозирование функционального восстановления миокарда при сердечной недостаточности. *Сердце и метаболизм* 2007; 20: 11–4.
3. Вановершелде Д., Мелин А. Патофизиология хронической обратной ишемической дисфункции. *Сердце и метаболизм* 2005; 16: 3–8.
4. Давыденко В.В., Гриценко В.В., Орловский П.И. и др. Особенности ишемии миокарда у больных пороками клапанов сердца. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2006; 4: 64–8.
5. Давыденко В.В. Динамика перфузии миокарда у больных пороками клапанов сердца после хирургической коррекции порока. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2007; 2: 38–44.
6. Давыденко В.В., Мачс В.М. Стимулированный ангиогенез — новое направление в лечении ишемических состояний. *Вестник хир.* 2000; 159(1): 117–20.

7. Abdel-Lafit A., Bolli R., Tleyjeh I.M. et al. Adult bone marrow derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167(10): 989–97.
8. Beers S.L., Bax J.J., Dibbets-Schneider P. et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with chronic myocardial infarction and severe left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2007; 10(7): 1094–8.
9. Charwat S., Lang I., Dettke M. et al. Effect of intramyocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear stem cells on the regional myocardial perfusion. NOGA-guided subanalysis of the MYSTAR prospective randomised study. *Thromb. Haemost.* 2010; 103(3): 564–71.
10. Hamano K., Nishida M., Hirata K. et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn. Circ. J.* 2001; 65(7): 845–7.
11. Hendriks M., Hensen K., Clijsters C. et al. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial. *Circulation* 2006; 114: 101–7.

12. Pokushalov E., Romanov A., Chernyavsky A. et al. Efficiency of intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: a randomized study. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2010; 3(2): 160–8.
13. Schneider C., Jaquet K., Geidel S. et al. Transplantation of bone marrow-derived stem cells improves myocardial diastolic function: strain rate imaging in a model of hibernating myocardium. *Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22(10): 1180–9.
14. van Ramshorst J., Bax J.J., Beers S.L. et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(319): 1997–2004.
15. Давыденко В.В., Матюков А.А., Цупкина Н.В. и др. Влияние аутооттрансплантации различных клеток костного мозга на морфофункциональное состояние миокарда кролика после инфаркта. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2007; 2(2): 52–61.
16. Давыденко В.В., Гриценко В.В., Матюков А.А. и др. Влияние интрамиокардиальной аутооттрансплантации моноклеарных клеток костного мозга на экспериментальную хроническую ишемию миокарда и постинфарктный кардиосклероз. *Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева*. 2007; 8(6): 305.
17. Матюков А.А., Цупкина Н.В., Давыденко В.В. и др. Сравнительное влияние интрамиокардиальной аутооттрансплантации клеток костного мозга на репарацию миокарда кроликов после инфаркта. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2007; 2(1): 43–8.
18. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии. Томск: Изд-во Томского университета; 1997.
19. Смолянинов А.Б., Жаров Е.В., Козлов К.Л. и др. Основы клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. М.; 2005.
20. Ларионов П.М., Сергеевичев А.М., Чернявский А.М. и др. Ангиоматоз и эктопическая оссификация в миокарде собак после интрамиокардиальной имплантации аутологичных моноклеаров костного мозга при экспериментальных заболеваниях коронарных артерий. *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 2009; 147(5): 644–9.
21. Григорян А.С., Кругляков П.В. Спонтанная злокачественная трансформация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в культуре происходит ли она в действительности? *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2009; 4 (4): 78–82.

Поступила 27.06.2011