

© С.М.Лазарев, К.В.Фетисов, 2007
УДК 616.12-005.4-08:611.013.395

С.М.Лазарев, К.В.Фетисов

КЛЕТочная ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Кафедра хирургических болезней МПФ с курсом малоинвазивной хирургии, эндоскопии и лазерных медицинских технологий (зав. — проф. С.М.Лазарев) Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова

Ключевые слова: ишемия миокарда, клеточная терапия, кардиомиопластика, мезенхимальные клетки, мононуклеары.

Клеточная терапия ишемической болезни сердца (ИБС) вступила в фазу клинических испытаний во многих клиниках по всему миру. Первые положительные и обещающие результаты открыли новые горизонты в лечении ИБС, хотя точный механизм эффективности окончательно не установлен. Основные спорные положения современной клеточной терапии в клинической практике — это способы доставки и типы вводимых клеток при различных формах ИБС.

Клеточная кардиомиопластика привлекательна по многим причинам — доступность, клиническая эффективность, безопасность [12]. При многих патологических состояниях, включая онкогенез, сахарный диабет, ретинопатию, течение заболевания зависит от ангиогенеза, поэтому внутривенное введение ангиогенных клеток костного мозга может оказать нежелательные эффекты. Эндотелиальный фактор роста VEGF-A и мононуклеары в эксперименте усиливают формирование атероматозных масс [32].

Внутривенное введение мононуклеаров, меченных ³H-тимидином, показало, что накопление клеток в скелетной мускулатуре и миокарде было примерно равным 1–2% от введенной массы клеток, в то время как интрамиокардиальная инъекция показала сохранение клеточной массы на уровне 30–35% в миокарде даже через сутки [5]. Поэтому оптимальной является доставка терапевтических клеток непосредственно в ишемизированный орган.

Мононуклеары костного мозга не восстанавливают миокард, однако они способны стимулировать процесс образования новых сосудов, тем самым улучшая оксигенацию миокарда, но не устраняя рубцовую ткань [5].

Необходимо учитывать фактор времени. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) исключает возможность культивирования клеток, на которое требуется 2–3 сут,

в таком случае возможно применение клеток костного мозга или клеток периферической крови в качестве источников аутологических мононуклеаров [9, 11, 21, 33, 39, 44]. Так как в периферической крови циркулируют, как правило, зрелые клетки, не участвующие в репарации инфаркта, то необходимо выделять клетки из костного мозга, культивировать до эндотелиальных предшественников. С другой стороны — можно мобилизовать стволовые клетки костного мозга и клетки-предшественницы с помощью введения цитокинов, для обогащения периферической крови и выделения клеток простой флеботомией [21].

Клинические исследования сфокусировались на двух типах клеток: скелетные миобласты, или сателлитные клетки [19, 24, 25, 31, 35, 36], и стромальные клетки костного мозга, или мезенхимальные стволовые клетки [14, 18, 42]. Скелетные миобласты могут быть изолированы из мышечной ткани, далее *ex vivo* необходимо накопление достаточного для трансплантации количества клеток. *In vivo* и *in vitro* миобласты спаиваются друг с другом и формируют миотубы. Мезенхимальные стволовые клетки необходимо аспирировать из костного мозга. Мезенхимальные клетки могут дифференцироваться в клетки, морфологически напоминающие фибробласты [16], экспрессировать миогенные маркеры [43] и могут дать рост клеткам, подобным кардиомиоцитам [23]. Кроме того, в качестве источника кардиомиоцитов в эксперименте использовали гладкие мышцы стенки сосуда [22].

Первое сообщение о клеточной терапии при ОИМ было опубликовано в 2002 г. [39]. Авторы вводили мононуклеары костного мозга 10 пациентам при ОИМ в коронарную артерию после ее стентирования, в бассейне которой произошел инфаркт. Спустя 3 мес выявлено улучшение насосной функции сердца и геометрии без отрицательного эффекта. Данное клиническое исследование показало, что клеточная терапия выполнима в клинике, безопасна и, возможно, эффективна. В том же 2002 г. немецкие исследователи

ли из г. Франкфурта сообщили о своих результатах сравнительного клинического исследования пациентов, которым вводили клетки костного мозга и предшественники из периферической крови TOPCARE-AMI [9, 11, 33]. В самом первом своем исследовании [9] 20 пациентам вводили клетки-предшественницы из циркулирующей крови, с предварительным 3-дневным культивированием и мононуклеары костного мозга без культивирования. Через 4 мес исследуемую группу сравнили с нерандомизированной контрольной группой, в которой пациенты получали медикаментозную терапию и интервенционное лечение: в обеих группах с клеточной терапией фракция выброса возросла с 0,516 до 0,601 по результатам желудочковой ангиографии, в то время как в контрольной группе значительного улучшения выявлено не было. Стресс-тест с добутамином и индексы подвижности стенки желудочка подтвердили результаты ангиографии. В то же время конечный диастолический объем (КДО) достоверно различался в группах, предполагая, что функциональное преимущество было связано с усилением сократительной способности, а не с ремоделированием желудочков. Разницы между клеточными группами выявлено не было.

В 2004 г. авторы опубликовали результаты наблюдения за расширенной группой пациентов с интракоронарной инфузией клеток, срок наблюдения — 1 год [9]. Контрастная МРТ продемонстрировала увеличение абсолютного значения фракции выброса $0,08 [(50 \pm 10)\% \text{ до } (58 \pm 10)\%; p < 0,001]$, уменьшение конечного систолического объема $[(54 \pm 19) \text{ мл до } (44 \pm 20) \text{ мл}; p < 0,001]$, уменьшение зоны инфаркта ($p < 0,001$), увеличение фракции выброса ($p < 0,001$) у пациентов с клеточной терапией. Неблагоприятных осложнений не выявлено, частота рестеноза стентов была на допустимом уровне. На базе этих обещающих результатов группа из Франкфурта была включена в мультицентровое рандомизированное, плацебо контролируемое, двойное слепое клиническое исследование (REPAIR-AMI).

В первом рандомизированном, но не слепом исследовании авторы доложили о 60 пациентах с ОИМ с подъемом сегмента ST, которых рандомизировали на пациентов с интракоронарным введением аутологичных клеток костного мозга и без введения клеток [44]. Через 6 мес по результатам МРТ фракция выброса у пациентов с клеточной терапией возросла (с 0,50 до 0,567), в контрольной группе фракция выброса мало изменилась (от 0,513 до 0,52), при этом было выявлено максимальное улучшение в сегментах, прилежащих к инфаркту. В течение 6 мес не выявлено отрицательных эффектов клеточной терапии. Исследование схожего типа провела группа во главе с S.L.Chen [14]. Пациентам с инфарктом интракоронарно вводили аутологичные клетки костного мозга, культивируемые в течение 10 дней в одной группе и плацебо в другой группе, всего в исследовании приняли участие 69 пациентов. Через 3 мес исследователи также доложили об

увеличении фракции выброса в сравнении с плацебо группой без отрицательных эффектов.

Безопасность клеточной терапии на сегодняшний день остается главной задачей. Сообщений о возникновении желудочковых аритмий после трансплантации костного мозга пока не получено, в отличие от пересадки скелетных миобластов, при которой вентрикулярные аритмии не редкость и требуется установка кардиовертера–дефибриллятора [27].

Группа исследователей во главе с H.J.Kang [21] обратила внимание на повышение риска стеноза стентов при одновременной подсадке клеток костного мозга с коронарным стентированием почти на 70%. Авторы использовали стенты 3 мм в диаметре и 22,8 мм в длину со значительно меньшей ожидаемой частотой стеноза. Объясняя увеличение частоты стенозирования стентов, исследователи указали на травму и воспалительную реакцию за счет установки стента, а доставка клеток, богатых цитокинами, колониестимулирующими факторами, только усиливает имеющееся воспаление. Другое осложнение клеточной терапии при интракоронарном введении — эмболизация коронарной сети и развитие микроинфарктов. Однако коллеги из Франкфурта и Ганновера не выявили значимого увеличения частоты рестенозов и концентрации кардиотропных ферментов в крови пациентов [9, 33, 39, 44].

Обширные экспериментальные исследования по подсадке миобластов на протяжении десятилетий открыли путь клеточной терапии в клиническую практику. Результаты этих исследований суммированы в работе [6]. Старт был дан в Париже в 2001 г., P.Menasche начал первую фазу исследования у пациентов с ишемической кардиомиопатией и дисфункцией левого желудочка: 10 пациентам выполнялось аортокоронарное шунтирование (АКШ) и имплантации миобластов интрамиокардиально [25]. Клетки предварительно культивировали, инъекция миобластов выполнялась в нежизнеспособные зоны левого желудочка. Результаты первой клеточной терапии в клинике показали улучшение региональной функции сердца, но прямая реваскуляризация — АКШ — маскирует результат клеточной терапии. У одного пациента, умершего через 17 мес от инсульта, при гистологическом исследовании миокарда миобласты были выявлены в зоне подсадки, клетки жили длительное время, интегрировались в локальную зону, но остались изолированы от остального миокарда [19]. У 4 пациентов развилась желудочковая аритмия, правда до операции такой риск прогнозировался, но сразу встал вопрос о пересадке миобластов у пациентов с риском аритмии. Далее последовала вторая фаза рандомизированного многоцентрового клинического исследования возможностей пересадки клеточных миобластов (MAGIC). С целью наблюдения и предупреждения угрожающих жизни желудочковых аритмий всем пациентам имплантировали кардиовертер–дефибриллятор в соответствии с критериями (MADIT) (multi-center automatic defibrillator

implantation trial) [27]. Исследование MAGIC выполняется в настоящий момент. В 2004 г. Н.Магцубара [24] сообщил об удачной трансплантации мононуклеаров костного мозга через катетер в 20 различных участках миокарда 3 пациентам с ишемизированным миокардом в состоянии гибернации. Результатом явилось резкое снижение количества приступов стенокардии, повысилась подвижность стенок желудочков в зоне бывшей ишемии по результатам вентрикулографии при локальной перфузии, за период наблюдения 1,5 года у пациентов отсутствовали признаки аритмии.

В клинике выполнялась доставка скелетных миобластов без предварительной реваскуляризации ишемизированного миокарда — трансэндокардиально, зоны введения определяются по результатам электромеханического картирования [36] с наблюдением после операции в течение 6 мес и с помощью катетера, вводимого в коронарный синус, для интрамиокардиальной доставки [35]. Результаты обоих исследований показали выполнимость клеточной терапии, но надежность метода доставки ни в одном из этих исследований не оценивалась, а это остается главной проблемой и преградой для всех методов внутрисосудистой доставки с помощью катетеров.

Группа пациентов, которая может выиграть от трансплантации клеток, — пациенты с вспомогательным насосом левого желудочка. Под руководством F.D.Paganì в 2003 г. выполнена трансплантация скелетных миобластов пациентам с вспомогательным насосом [31]. В дальнейшем при пересадке сердца исследовалось эксплантированное сердце, где авторы продемонстрировали выживаемость и интеграцию миобластов в миокард. Правда влияние на функцию сердечной мышцы остается невыясненным.

C.Stamm в 2003 г. во время АКШ выполнили интрамиокардиальную инъекцию клеток костного мозга [38]. Исследователи продемонстрировали безопасность и выполнимость прямой инъекции клеток костного мозга во время АКШ. M.Galinanes доложил об эффективности пересадки клеток костного мозга без предварительного культивирования [18]. В исследовании 14 пациентов с АКШ авторы разделили их на 3 группы: изолированная инъекция клеток костного мозга, АКШ и сочетание методик. Клетки костного мозга забирали из грудины сразу после выполнения стернотомии, выполняли инъекцию непосредственно в стенку желудочков. Выявлено улучшение сократительной способности в сегментах, где выполнялась инъекция клеток костного мозга и АКШ, процедура безопасна и не вызвала осложнений.

В последние три года получила развитие концепция сочетания клеточной и генной терапии пока в эксперименте. В эксперименте трансплантировали кардиомиоциты, трансфицированные VEGF (смесь преимущественно кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток и фибробластов) [41]. Исследователи добились большего ангиогенеза и улуч-

шения функции в отличие от применения клеток без предварительной модификации. Последовали другие исследования, направленные на усиление ангиогенеза в эксперименте за счет избытка синтеза VEGF [45], b FGF [28] или фактора роста гепатоцитов HGF [26]. Эти исследования подтвердили более выраженный ангиогенез в сравнении с изолированной клеточной терапией [28, 41]. Другие исследователи провели сравнение изолированной генной терапии VEGF и сочетание клеточной и генной терапии, в которых доказали более выраженный ангиогенез при сочетании методов [13]. С другой стороны — T.Sugimoto не смог добиться значительного увеличения плотности сосудов после имплантации 5×10^5 миобластов, экспрессирующих VEGF, в сравнении с изолированной генной терапией VEGF [40].

Однозначного мнения относительно механизма эффективности пока не высказано. Широко обсуждаются 4 теории: трансдифференцировка, или слияние с клетками хозяина, мобилизация клеток-предшественниц, находящихся в самом миокарде, ангиогенез, стабилизация внеклеточного матрикса.

Трансдифференцировка и слияние. Концепция, что клетки костного мозга могут дать начало новым кардиомиоцитам, была предложена в 2001 г., что дало начало клиническим исследованиям [30]. В исследовании 2004 г. взгляд резко изменился, высказывается предположение о том, что клетки не трансдифференцируются в кардиомиоциты, а сливаются с существующими зрелыми кардиомиоцитами и передают свои маркеры миоцитам [29]. Результаты этих исследований противоречат результатам J.Kajstura [20], где вновь авторы докладывают именно о дифференцировке клеток костного мозга в зоне инфаркта независимо от клеточного слияния. В любом случае совершенно очевидно, что ни трансдифференцировка, ни слияние клеток костного мозга со зрелыми кардиомиоцитами не оказывают значительного эффекта на сократительную способность миокарда, так как не происходит интеграция клеток в «родной» синцитий.

Мобилизация клеток-предшественниц, находящихся в самом миокарде. Имплантированные клетки не становятся функционально полноценными кардиомиоцитами, возможно, они индуцируют дифференцировку других клеток или усиливают ее. Первые сообщения о выделении из миокарда клеток, обладающих характеристиками стволовых, представлены в работах 2003 г. [10]. Данные клетки поддерживали свою популяцию, могли дифференцироваться в кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и улучшали насосную функцию сердца при их трансплантации в зону инфаркта. Клетки культивировали в присутствии 5-азациитидина, под действием которого клетки дифференцировались в кардиомиоциты, а после внутривенного введения клетки переносились в инфарктированный миокард. Данное исследование проводи-

лось в эксперименте на животных, но представляет основу для клинического исследования.

Ангиогенез. Если другие концепции оспариваются по механизмам эффективности, то ангиогенез, вследствие трансплантации клеток, не вызывает сомнений [7]. Пути индукции формирования новых сосудов полностью еще не изучены, но имеют в своей основе паракринный механизм. В опыте на крысах скелетные миобласты, клетки сердца, экспрессирующие трансгенный VEGF, увеличивают содержание рецепторов flk-1,flt-1 в клетках хозяина, максимальное количество — в сроки через 1 нед и 2 нед соответственно, проявляя паракринный механизм [45]. Сами мононуклеары костного мозга или эндотелиальные предшественники играют непосредственную роль в формировании сосудов за счет встраивания или в слой эндотелия, или в слой гладкомышечных клеток капилляров или артериол. Степень ангиогенеза строго коррелирует со степенью улучшения насосной функции сердца, что заставляет принимать аргументы авторов, указывающих на ангиогенез, как неоспоримый механизм эффективности клеточной терапии.

Стабилизация внеклеточного матрикса. Приобретенная сердечная недостаточность связана с прогрессирующей дилатацией левого желудочка. Потеря кардиомиоцитов происходит совместно с нарушением баланса матричных ферментов и деградацией архитектуры сердечной ткани. Экстраклеточный матрикс включает в себя высокомолекулярные белки — коллаген, эластин, ламинин, фибронектин, а также множество протеогликанов и гликопротеинов [37]. Роль внеклеточного матрикса становится понятной в процессах ремоделирования [17]. Внеклеточный матрикс является основой функционального синцития, а прогрессирующая деградация при остром инфаркте миокарда ведет к глубокой перестройке с развитием систолической дисфункции [15]. Имплантированные клетки за счет цитокинов могут предотвратить дальнейшую деградацию внеклеточного вещества, следовательно, оказать клиническое действие на насосную функцию сердца.

Если посмотреть глобально на проблему ишемии миокарда и подходы к методам доставки клеток, следует выделить острую ишемию — острый инфаркт миокарда и хроническую ишемию. Острый инфаркт миокарда (ОИМ), по причине острого коронарного тромбоза, в случае успешной тромболитической терапии или удачных перкутанных коронарных вмешательств с последующей реперфузией ведет к острой воспалительной реакции. В зоне ишемии миокардиоциты погибают и от некроза, и от апоптоза, причиной которого явились ишемия и инфильтрация ткани макрофагами и лейкоцитами. Поврежденные миокардиоциты выделяют цитокины и факторы хемотаксиса, которые вызывают перемещение клеток воспалительной реакции в зону некроза. Таким же образом прилежащий эндотелий активируется с целью обеспечения адгезии и миграции клеток крови. В течение острой фазы инфаркта

интракоронарное введение клеток, вероятно, будет адекватным за счет проницаемости эндотелия. Острое воспаление резко увеличивает концентрацию сигнальных молекул прикрепления и миграции через порозный эндотелий, что способствует встраиванию в инфарцированный сегмент. А прямая интрамиокардиальная инъекция со стороны эпикарда или с помощью катетера со стороны эндокарда в острую фазу не желательна, так как зона инфаркта имеет минимальную механическую прочность [1, 3, 9, 11, 14, 21, 33, 39, 44].

В отношении хронической ишемии наблюдается тенденция сочетания клеточной терапии и реваскуляризации зоны ишемии. Пораженные области не имеют тенденции к васкуляризации и жизнеспособный миокард, поэтому никакого явного преимущества от одной реваскуляризации не будет. В то же время вокруг зоны инфаркта находится кольцо гибернированного миокарда, реваскуляризация которого должна улучшить функцию миокарда. Но доставка клеток интракоронарно не может привести к точному встраиванию клеток в область гибернации, где ожидается ответ на клеточную терапию [34].

Возможна доставка клеток с помощью эндокардиального доступа по результатам электромеханического картирования с помощью катетера NOGA (Biosense Webster, Diamond Bar, CA). Метод картирования может выявить зоны с отсутствием механической и электрической активности, которые являются зоной нежизнеспособного миокарда, куда показана имплантация клеток [36]. Доставка клеток через эндокард в зону инфарцированного миокарда осложняется тем, что структура поверхности эндокарда неоднородна, так как образована папиллярными мышцами и трабекулами желудочков.

Другой путь доставки клеток — канюлирование коронарного синуса и трансвенозная интрамиокардиальная инъекция под внутрисосудистым УЗИ-контролем [35, 42]. Преимущества данного метода — относительно надежный способ доставки клеток. Но надо понимать, что зона введения клеток ограничена венозной системой сердца, через которую можно ввести катетер.

На сегодняшний день наиболее надежный способ доставки клеток — непосредственная интрамиокардиальная инъекция [1, 2, 18, 19, 25, 31, 38]. Явный недостаток данной техники — необходимость стернотомии или торакотомии, поэтому данная техника комбинируется с АКШ. Разработка методов малоинвазивной интрамиокардиальной доставки может создать изолированную клеточную терапию [8].

После десятка лет экспериментальных исследований клеточная терапия вошла в фазу клинических испытаний, уже доказала свою эффективность у пациентов с ОИМ, хронической ишемией. Необходимы не только накопление результатов клинических исследований, но прежде всего, минимизация травматичности методик доставки клеток и изучение их выполнимости,

эффективности, надежности, разработка показаний к методам доставки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ахмедов Ш.Д., Бабокин В.Е., Чернов В.И. и др. Клеточная терапия в лечении больных ИБС и дилатационной кардиомиопатии // Сердечно-сосудистые заболевания.—Приложение.—2005.—Т. 6, № 5.—С. 295.
- Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т. и др. Применение монулеарных клеток костного мозга в терапии сердечной недостаточности у больных с ИБС // Там же.—С. 298.
- Немков А.С., Седов В.М., Афанасьев Б.В. и др. Возможности использования аутологичных стволовых клеток костного мозга для лечения больных с дилатационной кардиомиопатией // Там же.—С. 298.
- Седов В.М., Немков А.С., Афанасьев Б.В. и др. Эффективность использования аутологичных монулеаров костного мозга в лечении больных с ишемической болезнью сердца // Вестн. хир.—2006.—№ 4.—С. 11–14.
- Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии.—Томск: STT, 2004.
- Al Radi O.O., Rao V., Li R.K., Yau T., Weisel R.D. Cardiac cell transplantation: closer to bedside // *Ann. Thorac. Surg.*—2003.—Vol. 75, Suppl.—P. 674–677.
- Angoulvant D., Fazel S., Li R.K. Neovascularization derived from cell transplantation in ischemic myocardium // *Mol. Cell Biochem.*—2004.—Vol. 264.—P. 133–142.
- Arom V.K., Ruengsakulrach P., Patel N.A. Thoracoscopic intramyocardial autologous angiogenic progenitor cell transplantation // *Interact. Card. Vasc. Thorac. Surg.*—2006.—Vol. 5, № 11–14.—P. 31.
- Assmus B., Schachinger V., Teupe C. et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI) // *Circulation.*—2002.—Vol. 106.—P. 3009–3017.
- Beltrami A.P., Barlucchi L., Torella D. et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration // *Cell.*—2003.—Vol. 114.—P. 763–776.
- Britten M.B., Abolmaali N.D., Assmus B. et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *Circulation.*—2003.—№ 108.—P. 2212–2218.
- Chachques J.C., Carpentier A. .Reply // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*—2002.—Vol. 123.—P. 583–584
- Chachques J.C., Duarte F., Cattadori B. et al. Angiogenic growth factors and/or cellular therapy for myocardial regeneration: a comparative study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*—2004.—Vol. 128.—P. 245–253.
- Chen S.L., Fang W.W., Ye F. et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*—2004.—Vol. 94.—P. 92–95.
- Cleutjens J.P., Creemers E.E. Integration of concepts: cardiac extracellular matrix remodeling after myocardial infarction // *J. Card. Fail.*—2002.—№ 8, Suppl.—P. 344–348.
- Friedenstein A.J., Deriglasova U.F., Kulagina N.N. et al. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method // *Exp. Hematol.*—1974.—№ 2.—P. 83–92.
- Fedak P.W., Altamentova S.M., Weisel R.D. et al. Matrix remodeling in experimental and human heart failure: a possible regulatory role for TIMP-3 // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*—2003.—Vol. 284.—P. 626–634.
- Galinanes M., Loubani M., Davies J. et al. Autotransplantation of unmanipulated bone marrow into scarred myocardium is safe and enhances cardiac function in humans // *Cell Transplant.*—2004.—№ 13.—P. 7–13.
- Hagege A.A., Carrion C., Menasche P. et al. Viability and differentiation of autologous skeletal myoblast grafts in ischaemic cardiomyopathy // *Lancet.*—2003.—Vol. 361.—P. 491–492.
- Kajstura J., Rota M., Whang B. et al. Bone marrow cells differentiate in cardiac cell lineages after infarction independently of cell fusion // *Circ. Res.*—2005.—Vol. 96.—P. 127–137.
- Kang H.J., Kim H.S., Zhang S.Y. et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial // *Lancet.*—2004.—Vol. 363.—P. 751–756.
- Li R.K., Jia Z.Q., Weisel R.D. et al. Smooth muscle cell transplantation into myocardial scar tissue improves heart function // *J. Mol. Cell Cardiol.*—1999.—Vol. 31.—P. 513–522.
- Makino S., Fukuda K., Miyoshi S. et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro // *J. Clin. Invest.*—1999.—Vol. 103.—P. 697–705.
- Matsubara H. Cell therapy for patients with ischemic heart diseases // *Cardiovascular Cell and Gene Therapy / Conference II* — Cambridge, 2004, April 13–16.
- Menasche P., Hagege A.A., Vilquin J.T. et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.*—2003.—Vol. 41.—P. 1078–1083.
- Miyagawa S., Sawa Y., Taketani S. et al. Myocardial regeneration therapy for heart failure: hepatocyte growth factor enhances the effect of cellular cardiomyoplasty // *Circulation.*—2002.—Vol. 105.—P. 2556–2561.
- Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *N. Engl. J. Med.*—2002.—Vol. 346.—P. 877–883.
- Ninomiya M., Koyama H., Miyata T. et al. Ex vivo gene transfer of basic fibroblast growth factor improves cardiac function and blood flow in a swine chronic myocardial ischemia model // *Gene Ther.*—2003.—Vol. 10.—P. 1152–1160.
- Nygren J.M., Jovinge S., Breitbach M. et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not trans differentiation // *Nat. Med.*—2004.—№ 10.—P. 494–501.
- Orlic D., Kajstura J., Chimenti S. et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—2001.—Vol. 98.—P. 10344–10349.
- Pagani F.D., DerSimonian H., Zawadzka A. et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation // *J. Am. Coll. Cardiol.*—2003.—Vol. 41.—P. 879–888.
- Raffi S., Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration // *NAT. Med.*—2003.—№ 9.—P. 712.
- Schachinger V., Assmus B., Britten M.B. et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*—2004.—Vol. 44.—P. 1690–1699.
- Shafie Fazel, Gilbert H.L. et al. Current status of cellular therapy for ischemic heart disease // *Ann. Thorac. Surg.*—2005.—Vol. 79, Suppl.—P. 2238–2247.
- Siminiak T., Fiszler D., Jerzykowska O. et al. Percutaneous autologous myoblast transplantation in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment—report on two cases // *Kardiol. Pol.*—2003.—Vol. 59.—P. 492–501.

36. Smits P.C., van Geuns R.J., Poldermans D. et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up // *J. Am. Coll. Cardiol.*—2003.—Vol. 42.—P. 2063–2069.
37. Spinale F.G. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart // *Circ Res.*—2002.—Vol. 90.—P. 520–530.
38. Stamm C., Westphal B., Kleine H.D. et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration // *Lancet.*—2003.—Vol. 361.—P. 45–46.
39. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans // *Circulation.*—2002.—Vol. 106.—P. 1913–1918.
40. Sugimoto T., Inui K., Shimazaki Y. Gene therapy for myocardial angiogenesis: with direct intramuscular gene transfer of naked deoxyribonucleic acid encoding vascular endothelial growth factor and cell transplantation of vascular endothelial growth factor transfected H9c2 myoblast // *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*—2003.—Vol. 51.—P. 192–197.
41. Suzuki K., Murtuza B., Smolenski R.T. et al. Cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction using vascular endothelial growth factor-expressing skeletal myoblasts // *Circulation.*—2001.—Vol. 104, Suppl I.—P. 207–212.
42. Thompson C.A., Nasser B.A., Makower J. et al. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty. A novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol.*—2003.—Vol. 41.—P. 1964–1971.
43. Tomita S., Mickle D.A., Weisel R.D. et al. Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*—2002.—Vol. 123.—P. 1132–1140.
44. Wollert K.C., Meyer G.P., Lotz J. et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial // *Lancet.*—2004.—Vol. 364.—P. 141–148.
45. Yau T.M., Li G., Zhang Y. et al. Vascular endothelial growth factor receptor upregulation in response to cell-based angiogenic gene therapy // *Ann. Thorac. Surg.*—2005.—Vol. 79.—P. 2056–2064.

Поступила в редакцию 27.06.2006 г.