

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Тицкая Е.В.¹, Смирнова И.Н.¹, Антипова И.И.¹, Зарипова Т.Н.¹, Абдулкина Н.Г.¹,
Зайцев А.А.¹, Букреева Е.Б.², Тонкошкурова А.В.¹

¹Филиал «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Томск, e-mail: irin-smirnova@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Томск

В работе проведен анализ экспериментальных и клинических исследований, посвященных проблемам клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Показана эффективность применения плюрипотентных клеток костного мозга и мезенхимальных стволовых клеток, полученных как традиционным способом (аспирация из кости), так и менее инвазивным, заключающимся в мобилизации кроветворных клеток из костного мозга введением ростовых факторов гемопоэза, в частности, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста. Эффективность применения клеточных технологий выражается в улучшении систолической функции левого желудочка, регрессе симптомов сердечной недостаточности, стимуляции ангиогенеза и пролиферации кардиомиоцитов. Терапия стволовыми клетками приводит к улучшению анатомических и физиологических параметров сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда и хронической ишемической болезнью сердца. Показана безопасность технологий применения стволовых клеток костного мозга. Результаты поддерживают идею проведения крупных рандомизированных исследований, которые позволят определить эффективность клеточной терапии в сравнении со стандартными методами лечения.

Ключевые слова: стволовые клетки, факторы роста, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда.

PERSPECTIVE OF CELL THERAPY IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH CARDIO-VASCULAR DISEASES

Titskaya E.V.¹, Smirnova I.N.¹, Antipova I.I.¹, Zaripova T.N.¹, Abdulkina N.G.¹,
Zaytsev A.A.¹, Bukreyeva E.B.², Tonkoshkurova A.V.¹

¹Tomsk Branch "Tomsk Scientific Research Institute for Balneology and Physiotherapy" of Federal State Budgetary Institution "Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medicobiological Agency", Tomsk, e-mail: irin-smirnova@yandex.ru;

²Siberian State Medical University, Tomsk

The authors analyzed the experimental and clinical research on the problems of cell therapy for cardio-vascular diseases. The analysis demonstrated the effectiveness of pluripotent bone marrow cells and mesenchyme stem cells, abstracted using the traditional method of aspiration as well as the less invasive mobilization of hemopoetic bone marrow cells via introduction of hemopoiesis growth factors, such as granulocytic colony stimulating growth factors. The therapy effectiveness included an improved systolic function of the left ventricular, heart failure regression, angiogenesis stimulation and cardiomyocytes proliferation. Stem cells therapy results in improved anatomical and physiological parameters of the heart in patients with acute myocardial infarction and chronic ischemic heart disease. The method of bone marrow stem cell therapy was proven safe. The results suggest the suitability of further randomized research to define the effectiveness of cell therapy over the standard methods of treatment.

Keywords: stem cells, growth factors, ischemic heart disease, myocardial infarction.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) традиционно занимают первое место в мире по показателю вызываемых смертей. Согласно мировой статистике здравоохранения, смертность от ССЗ к 2020 г. достигнет во всем мире 25 млн. в год, почти половину из них составит смертность от ишемической болезни сердца [17]. Наблюдаемая острейшая ситуация в области смертности от кардиоваскулярных патологий является мощнейшим драйвером

современной кардиологической науки. К основным тенденциям, определяющим в настоящее время новое «лицо» кардиологической науки, можно отнести клеточные технологии [28-31, 33, 34, 38, 40, 41, 43]. Классические эксперименты, доказывающие терапевтический эффект стволовых клеток при лечении инфаркта миокарда, впервые были выполнены на мышах. Введение стволовых клеток, взятых из костного мозга животных со встроенным геном зеленого флуоресцентного белка, в сердечную мышцу рядом с очагом ишемии экспериментальных животных с инфарктом миокарда, смоделированным путем перевязки венечной артерии, способствовало ангиогенезу и пролиферации кардиомиоцитов. Аналогичные положительные результаты были получены и при введении в ишемизированный миокард экспериментальных животных стволовых клеток человека [39].

Первые клинические исследования, доказавшие безопасность и целесообразность использования аутологичных клеток костного мозга с целью терапии острого инфаркта миокарда, были проведены в Германии на 10 пациентах, которым после баллонирования венечной артерии вводились в миокард собственные моноклеары [42]. Подтверждением эффективности терапии инфаркта миокарда введением аутологичных стволовых клеток стало и другое клиническое исследование, в котором было доказано улучшение систолической функции левого желудочка [37]. Однако аналогичное исследование, проведенное в Норвегии, не обнаружило каких-либо преимуществ применения аутологичных стволовых клеток по сравнению со стандартными методами лечения этой патологии [36]. Еще одно мультицентровое клиническое исследование, в котором участвовало 204 пациента с инфарктом миокарда, подтвердило обнаруженный ранее тренд улучшения систолической функции левого желудочка после введения в венечную артерию сердца аутологичных стволовых клеток, при этом не было зафиксировано снижения смертности пациентов от данного заболевания по сравнению с таковыми, терапия которых проводилась без применения клеточных технологий [35].

Неоднозначность полученных результатов определила необходимость проведения метаанализа данных всех легальных клинических исследований, посвященных вопросам изучения эффективности применения стволовых клеток в терапии инфаркта миокарда, в том числе таких как:

1. Autologous Stem Cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction. University of Oslo Ullevaal University Hospital (NCT00199823) – получены первые результаты, в которых не установлена эффективность клеточной терапии;

2. Bone Marrow-Derived Stem Cell Transfer in Acute Myocardial Infarctions. University Hospital, Gasthuisberg (NCT00264316) – установлено, что интракоронарное введение

аутологичных клеток костного мозга во время реперфузионной терапии незначительно улучшает функцию сердца и способствует клеточной перестройке в зоне инфаркта;

3. Stem Cell Therapy as Adjunct to Revascularization (STAR). University of Utah (NCT00463853) – введение аутологичных стволовых клеток в ходе аорто-коронарного шунтирования безопасно и эффективно при осуществлении терапии инфаркта миокарда;

4. Myocardial Regeneration and Angiogenesis in Myocardial Infarction With G-CSF and Intra-Coronary Stem Cell Infusion. Seoul National University Hospital (NCT00307879) – установлено, что у пациентов с инфарктом миокарда терапия гранулоцит-стимулирующим фактором и введение в миокард стволовых клеток улучшает функцию сердца и ангиогенез;

5. REPAIR-AMI: Intracoronary Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction (AMI). Johann Wolfgang Goethe University Hospitals (NCT00279175) – подтверждено улучшение функции левого желудочка, однако не получены данные об уменьшении смертности;

6. Cell Therapy for Coronary Heart Disease. Johann Wolfgang Goethe University Hospitals (NCT00289822) – показано, что внутрикoronарное введение стволовых клеток безопасно и целесообразно при лечении инфаркта миокарда, через три месяца после трансплантации улучшается сократительная способность левого желудочка;

7. Stem Cells in Myocardial Infarction. Rigshospitalet, Denmark (NCT00135928) – доказано, что гранулоцит-стимулирующий фактор повышает концентрацию циркулирующих в крови стволовых клеток у больных с инфарктом миокарда;

8. Autologous Transplantation of Bone Marrow Mononuclear Stem-Cells for Dilated Cardiomyopathy (SDILCM). Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (NCT00743639) – исследована возможность терапии дилатационной кардиомиопатии в ходе левосторонней миниторакотомии стволовыми клетками костного мозга;

9. Stem Cell Therapy in Chronic Ischemic Heart Failure. Odense University Hospital (NCT00235417) – показано позитивное влияние клеточной терапии на функцию левого желудочка при ишемической болезни сердца;

10. Stem Cell Therapy to Improve Myocardial Function in Patients With Acute Myocardial Infarction. Poland Silesian School of Medicine (NCT00316381) – выявлена эффективность использования чистой популяции CD34+ клеток по сравнению с мононуклеарами костного мозга при клеточной терапии инфаркта миокарда.

В результате метаанализа результатов клинических испытаний клеточных технологий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией сделано заключение, что «..трансплантация стволовых клеток костного мозга приводит к незначительным улучшениям анатомических и физиологических параметров сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда и хронической ишемической болезнью сердца. Терапия стволовыми клетками костного мозга

безопасна. Результаты поддерживают идею проведения крупных рандомизированных исследований, которые позволят определить эффективность клеточной терапии в сравнении со стандартными методами лечения» [25].

Сегодня перспективы применения клеточных технологий в кардиологии определяются тремя векторами:

1. Воссоздание в клинических исследованиях, направленных на регенерацию поврежденного миокарда, процессов эмбрионального онтогенеза для создания более благоприятного микроокружения стволовых клеток, что может быть достигнуто путем активации специфических генов или индукцией цитокинов (стимулирующих миграцию и пролиферацию) и ингибиторов апоптотической гибели клеток;

2. Применение резидентных стволовых клеток миокарда с учетом уже доказанной концепции о том, что сердце человека – это саморегенерирующий орган [6, 26, 27], резидентные стволовые клетки которого, дифференцирующиеся в кардиомиоциты, могут воспроизводить процессы электромеханического сопряжения, заложенные природой;

3. Идентификация и использование уникальных генов, выявленных у человека, ответственных за «безрубцовую» регенерацию миокарда, контроль и регуляция активации/подавления которых открыли бы новые возможности в процессах регенерации миокарда, в котором наличие резидентных стволовых клеток не предотвращает неизбежное формирование рубца при инфаркте миокарда и дальнейшее развитие ремоделирования.

Немалые усилия науки в области кардиологии в России направлены на совершенствование кардиомиопластики, одного из высокотехнологичных методов лечения пациентов с кардиомиопатией и хронической сердечной недостаточностью [1-13, 15, 16, 18-24]. К настоящему времени накоплен солидный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о наличии высокого регенераторного потенциала аутологичных стволовых клеток костного мозга, оказывающих как локальный, так и общий биологические эффекты, влияя на регенерацию участков миокарда [11, 12, 14, 18-20, 23]. Доказано, что клеточный трансплантат, вводимый интрамиокардиально, обладает высоким функциональным потенциалом (пролиферативной и цитокинпродуцирующей активностью), достаточным для стимуляции репаративных процессов в миокарде. Одним из эффектов интрамиокардиального введения клеток является стимуляция неоангиогенеза путем паракринного воздействия продуцируемых цитокинов и ростовых факторов, восстановление нарушенных васкуляризации и перфузии миокарда, минимизация явлений воспаления, в совокупности определяющих эффективность ремоделирования миокарда и скорость восстановления нарушенного функционального состояния сердечной мышцы. В НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН у пациентов с идиопатической и ишемической кардиомиопатией

проанализированы результаты применения аутологичных костномозговых клеток-предшественников эндотелиоцитов CD133+ в плацебо контролируемом исследовании. Доказано, что:

1) применение аутологичных костномозговых клеток-предшественников эндотелиоцитов CD133+ клеточных препаратов в лечении пациентов с идиопатической и ишемической дилатационной кардиомиопатией является осуществимым и безопасным;

2) однократный изолированный транскатетерный интрамиокардиальный способ введения аутологичных клеточных препаратов CD133+ у пациентов с идиопатической и ишемической дилатационной кардиомиопатией обладает преимуществами перед изолированным интракоронарным их введением по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и эхокардиографии;

3) по данным радионуклидных методов исследования, после однократного изолированного транскатетерного интрамиокардиального введения аутологичных клеток CD133+ у больных с идиопатической и ишемической дилатационной кардиомиопатией отмечается улучшение перфузии в леченых сегментах в отличие от нелеченых сегментов и по сравнению с изолированным интрамиокардиальным введением плацебо;

4) применение аутологичных клеточных препаратов CD133+ может быть перспективным в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза при условии результативной активации экспрессии факторов хоуминга в рубцово-измененном миокарде и повторного их введения через 6 месяцев.

В последнее время исследователями Российской Федерации активно изучается эффективность применения различных видов малодифференцированных мультипотентных клеток в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [3], полученных как традиционным способом (аспирация из крестцовой кости), так и альтернативным, менее инвазивным, заключающимся в мобилизации кроветворных клеток из костного мозга введением ростовых факторов гемопоэза, в частности, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста [8, 13, 18]. Клиническими испытаниями было показано, что терапия интрамиокардиальным введением моноклеаров, мобилизованных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором роста, пациентов с хронической сердечной недостаточностью приводит к повышению толерантности к физической нагрузке, возрастанию фракции выброса левого желудочка сердца и уменьшению зоны гипоперфузии миокарда как в покое, так и при нагрузке аденозином [4]. Полученные результаты позволили считать клетки периферической крови, обогащенные стволовыми клетками, мобилизованными из костного мозга введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста, доступным источником стволовых клеток, а процесс мобилизации стволовых клеток гранулоцитарным

колониестимулирующим фактором роста как эффективный, приводящий к увеличению количества различных популяций стволовых клеток.

Первое длительное проспективное клинически контролируемое наблюдение больных ишемической болезнью сердца с постинфарктной и/или ишемической дисфункцией миокарда, ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью, проведенное по руководством Граковой Е.В. (2013 г.), показало, что имплантация моноклеарных клеток костного мозга является безопасной процедурой, оказывает благоприятное воздействие на регресс дисфункции левого желудочка и динамику сердечной недостаточности. При этом выживаемость через 3 года после клеточной регенераторной терапии составляет 82 % и значимо не отличается от таковой у пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда без имплантации аутологичных стволовых клеток костного мозга [1].

Заключение. Таким образом, использование клеточной терапии для лечения больных ССЗ является перспективным и многообещающим методом восстановления структуры и функции миокарда. Однако, несмотря на определенные успехи, до сего времени так и не сформулировано единой точки зрения в отношении эффективности клеточной регенеративной терапии у больных с хронической ишемической кардиомиопатией, аортокоронарным шунтированием, инфарктом миокарда и другими ССЗ. Дальнейшие исследования должны быть направлены на определение четких показаний и методов введения клеток и проведение многоцентровых клинических испытаний с длительными сроками наблюдения.

Список литературы

1. Аутологичные стволовые клетки: экспериментальные исследования и перспективы клинического применения / под ред. В.А. Ткачука. – М.: Литтерра, 2009. – 448 с.
2. Белявская Т.М. Интрамиокардиальная трансплантация стволовых клеток костного мозга: современное состояние проблемы / Т.М. Белявская, Р.С. Акчурин [Электрон. ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.evrika.ru/article/289.2011>.
3. Беленков Ю.Н. Клеточная терапия в лечении хронической сердечной недостаточности: виды применяемых стволовых клеток, результаты последних клинических исследований / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, И.С. Чекнева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 5. – С. 4-18.
4. Влияние морфофункциональных свойств мобилизованных прогениторных клеток пациентов с хронической сердечной недостаточностью на эффективность аутологичной интрамиокардиальной клеточной трансплантации / И.И. Ким, О.В. Повещенко, Н.А.

- Бондаренко и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2014. – № 2. – С. 117-1223.
5. Деев Р.В. Научное наследие Александра Максимова и современность / Р.В. Деев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – № 1 (1). – С.4-8.
 6. Дергилев К.В. Резидентные стволовые клетки сердца // К.В. Дергилев, К.А. Рубина, Е.В. Парфенова // Кардиология. – 2011. – № 4. – С. 84-92.
 7. Клеточная терапия патологии миокарда (обзор литературы) / А.Б. Белевитин, А.Э. Никитин, В.Н. Цыган и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2010. – Т. 2, № 10. – С.194-200.
 8. Клеточная терапия сердечной недостаточности: клинический опыт, проблемы и перспективы / Т.Н. Кочегура, А.Ю. Ефименко, Ж.А. Акопян и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2010. – Т. V. – № 2. – С. 11-18.
 9. Клеточная терапия сердечно-сосудистых заболеваний / Центр медико-биологических технологий (8 февраля 2006) [Электрон. ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.cmbt.su/eng/science/science75html>.
 10. Клеточные технологии при гибридных операциях лечения хронической сердечной недостаточности / Ш.Д. Ахмедов, В.Е. Бабокин, М.Л. Дьякова и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 1, № 4. – С. 74-77.
 11. Клеточная трансплантология / В.И. Шумаков, Н.А. Онищенко, С.В. Гуреев и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – № 4. – С.94-102.
 12. Клинический опыт применения аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга в лечении пациентов с ишемической болезнью и дилатационной кардиомиопатией / Ш.Д. Ахмедов, В.Е. Бабокин, В.В. Рябов и др. // Кардиология. – 2006. – № 7. – С. 10-14.
 13. Козлов В.А. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологические и терапевтические проблемы / В.А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С.3-15.
 14. Коронарная ангиопластика: взгляд через 30 лет / Ю.Н. Беленков, А.Н. Самко, Т.А. Батыралиев и др. // Кардиология. – 2007. – № 9. – С. 4-14.
 15. Куртова А.В. Постинфарктная клеточная регенерационная терапия сердечной мышцы / А.В. Куртова, Е.Е. Зуева, А.С. Немков // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2006. – № 2. – С.35-43.
 16. Маслюков А.К. Стволовые клетки и их применение в практической медицине / А.К. Маслюков, Е.В. Сугачевская [Электрон. ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.transplantology.com>. 2004.

17. *Мировая статистика здравоохранения / Швейцария (Женева): Всемирная организация здравоохранения. – 2012. – 176 с.*
18. *Мобилизация стволовых клеток костного мозга в лечении больных с сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев и др. // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 7-12.*
19. *Первый опыт применения стволовых клеток костного мозга для регенерационной терапии ишемической болезни костного мозга / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2004. – № 6. – С. 34-37.*
20. *Плотников Е.Ю. Стволовые клетки в регенеративной терапии сердечных заболеваний: роль межклеточных взаимодействий / Е.Ю. Плотников, Д.Б. Зоров, Г.Т. Сухих // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. IV, № 1. – С.43-49.*
21. *Покровская О.С. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: механизмы мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови и системные эффекты применения / О.С. Покровская // Терапевтический архив. – 2007. – № 7. – С.83-87.*
22. *Тепляков А.Т. Коронарное шунтирование: оптимизация восстановительного лечения // А.Т. Тепляков, С.Е. Мамчур, Ю.Ю. Вечерский. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. – 360 с.*
23. *Трансплантация аутологичных стволовых клеток костного мозга у кардиологических больных / В.П. Шумаков, В.С. Сускова, Н.А. Онищенко и др. [Электрон. ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.cmbt.su/rus/science/science16.html>.2005.*
24. *Шевченко О.П. Предикторы и маркеры эффективности трансплантации клеток костного мозга больным сердечной недостаточностью / О.П. Шевченко, О.В. Орлова, Л.В. Макарова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С.10-18.*
25. *Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis / A. Abdel-Latif, R. Bolli, I.M. Tleyjeh et al. // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167 (10). – Assmus B., Schachinger V., Teupe C. P. 989-997.*
26. *Assmus B. Transcoronary transplantation of progenitor cell after myocardial infarction / B. Assmus, J. Honold, V. Schachinger // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1222-1232.*
27. *Assmus B. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI) / B. Assmus, V. Schachinger, C. Teupe // Circulation. – 2002. – Vol. 106 (24). – P. 3009-3017.*
28. *Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus / D. Jayne, J. Passweg, A. Marmont et al. (European Group for Blood and Marrow Transplantation; European League Against Rheumatism Registry) // Lupus. – 2004. – Vol. 13(3). – P. 168-176.*

29. Autologous transplantation of bone marrow mononuclear stem cells by mini-thoracotomy in dilated cardiomyopathy: technique and early results / R.A. Kalil, D. Ott, R. Sant'Anna et al. // Sao Paulo Med. J. – 2008. – Vol. 6, № 126(2). – P. 75-81.
30. Cardiac cell therapy: A realistic concept for elderly patients / C. Stamm, B. Nassery, T. Drews et al. // Experimental Gerontology. – 2008. – Vol. 43. – P. 679-690.
31. Duijvestein M. Stem cells as potential novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease / M. Duijvestein, G.R. Van den Brink, D.W. Hommes // J. of Crohn's and Colitis. – 2008. – Vol. 2. – P. 99-106.
32. Direct assessment of thymic reactivation after autologous stem cell transplantation / A. Thiel, T. Alexander, C.A. Schmidt et al. // ActaHaematol. – 2008. – Vol. 119 (1). – P. 22-37.
33. Granulocyte colony stimulating factor in patients with large acute myocardial infarction: results of a pilot dose-escalation randomized trial / S.G. Ellis, M.S. Penn, B. Bolwell et al. // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 52(6). – P. 10514-10519.
34. Impact of sirolimus eluting stents on outcome in diabetic patients. A SIRIUS (SIRoImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy / I. Moussa, M.B. Leon, D.S. Baim et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. P. 2273–2278.
35. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial / V. Schachinger, S. Erbs, A. Elsasser et al. // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27(23). – P. 2775-2783.
36. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction / V. Schachinger, S. Erbs, A. Elsasser et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355(12). – P. 1210-1221.
37. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction / K. Lunde, S. Solheim, S. Aakhus et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355(12). – P. 1199-1209.
38. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies / C. Stamm, H.D. Kleine, Y.H. Choi et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 133(3). – P. 717-725.
39. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function / A.A. Kocher, M.D. Schuster, M.J. Szabolcs et al. // Nat Med. – 2001. – Vol. 7(4). – P. 430-436.
40. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. JAMA / R.K. Burt, A. Traynor, L. Statkute et al. – 2006. – Vol. 295(5). – P. 527-535.
41. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease / P.W. Serruys, M.C. Morice, A.P. Kappetein et al. // N. Engl. J. Med. 2009. – Vol. 360. – P. 961-972.

42. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans / B.E. Strauer, M. Brehm, T. Zeus et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106(15). – P. 1913-1918.
43. Schachinger V. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial / V. Schachinger, B. Assmus, M.B. Britten // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1690-1699.