



Борщев Г.Г.

ЭКСТРАВАЗАЛЬНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИБС: ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕАЛИИ

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова.

Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. E-mail: glebcenter@mail.ru

Представлен анализ литературы, посвященный применению непрямой реваскуляризации миокарда. Рассмотрены возможности использования окружающих сердце тканей как дополнительных источников для улучшения её кровоснабжения. Клеточные технологии, развитие которых продолжается на современном этапе, рассматриваются как перспективное направление при комплексном лечении пациентов с ИБС.

Ключевые слова: хирургическое лечение ИБС, экстравазальная реваскуляризация миокарда, неоангиогенез, клеточные технологии.

Borshev G.G.

EXTRAVASAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: HISTORICAL BACKGROUND AND MODERN CONDITION

N.N. Pirogov National Medico-Surgical Center.

70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, Russia, 105203. E-mail: glebcenter@mail.ru

The review analyzes literature data dedicated to clinical usage of methods for indirect myocardial revascularization. Opportunities for using of tissues surrounding a heart to improve its' vascularization effectively and healing of ischemic tissues is discussed. Cell transplantation technologies, which induce angiogenesis consider as perspective direction in complex treatment of patients with ischemic heart disease.

Keywords: surgical treatment of ischemic heart disease, extravasalmiocardial revascularization, neoangiogenesis, cell transplantation technologies.

Несмотря на огромные успехи коронарной хирургии все виды оперативных вмешательств, которые направлены на восстановление тока крови по венечным артериям, являются, в известной степени, паллиативными и не оказывают значимого воздействия на основной процесс, инициировавший изменения в коронарных артериях атеросклероз. Более того, эти операции фактически предназначены для выигрыша времени в надежде на локальную перестройку микроциркуляторного русла и компенсацию ишемических изменений за счет доразвития или образования новых коллатералей. Именно этот факт не позволяет останавливаться на достигнутых рубежах, заставляет заново и творчески переосмысливать значение и необходимость стимуляции

непрямой реваскуляризации и ангиогенеза в ишемизированных тканях сердца [1].

Стимуляция неоангиогенеза

Непрямые методы реваскуляризации миокарда осуществляются за счет подшивания к мышце сердца какого-либо богато васкуляризированного органа или ткани: сальника, легкого, кишки, мышцы и т. п. При этом между этим органом и миокардом с течением времени образуются сосудистые связи, которые обеспечивают приток крови к мышце сердца и улучшают ее кровоснабжение. В 1935 г. ирландский хирург L. O'Shanghnessy подшил к поверхности сердца больного, страдавшего ИБС, сальник на



ножке. К 1938 г. он располагал опытом 20 подобных операций [2].

Позднее была разработана методика кардиоопневмоексии — подшивание к миокарду легкого, а также жировой клетчатки средостения, — однако выраженного клинического эффекта операция не имела. Л.С. Журавский (1963) разработал в эксперименте и применил в клинике метод ею нокардиопексии. Техника операции заключалась в выполнении левосторонней торакотомии, диафрагмотомии, затем в плевральную полость выводилась петля тонкой кишки; вскрывался перикард и после скарификации эпикарда и серозного покрова на кишке последняя подшивалась к эпикарду после предварительного наложения энтероэнтероанастомоза [3]. Однако последующие исследования не показали наличие значимого эффекта в отдаленном периоде.

Окружающий сердце перикард является хорошо васкуляризированной тканью, которая может принять участие в кровоснабжении сердечной мышцы. С целью реваскуляризации миокарда при помощи создания сосудистых анастомозов с артериями перикарда предлагалась перикардиокардиопексия путем искусственного создания слипчивого перикардита. Технически асептическое воспаление выполнялось путем применения различных раздражителей. Операция Томпсона-Райсбека заключалась в распылении в полости перикарда 1,5 г талька с целью создания васкуляризированных спаек между перикардом и эпикардом и реваскуляризации миокарда, а Beck C. использовал костный порошок [4].

В 1939 г. итальянский хирург Fieschi D. разработал операцию, заключающуюся в двусторонней перевязке внутренних грудных артерий с целью увеличения кровотока к перикарду и сердцу. Механизм улучшения коронарного кровотока при этом осуществляется за счет наличия коллатералей между внутренними грудными и венечными артериями и соответственным увеличении притока крови к венечным артериям после перевязки внутренней грудной артерии на уровне II-III межреберья [5]. Многие годы подобные операции выполнялись по всему миру, однако отдаленные результаты подобного лечения неудовлетворительные, поэтому в настоящее время операция не применяется.

В 1957 г. Рейнберг Г.А. предложил операцию абдоминализации сердца с целью лечения ИБС. Техника операции состоит в рассечении диафрагмы и перикарда, в результате чего полость перикарда сообщается с брюшной полостью. При этом после перикардиотомии развиваются сращения, которые ведут к экстравазальной реваскуляризации миокарда [6].

В 1945 г. Вайнберг А. в Монреале описал имплантацию внутренней грудной артерии (ВГА) в миокард левого желудочка: ветви ВГА оставались открытыми с целью формирования коммуникаций с коронарными артериями и увеличения коллатерального кровотока. При имплантации одной артерии используют трансплевральный доступ, при имплантации двух артерий — трансстернальный. После мобилизации артерию пересекают на уровне VI межреберья, формируют туннель в миокарде и имплантируют в него кровотокающий конец артерии. Описаны различные модификации операции Вайнберга — имплантация в миокард желудочно-сальниковой, селезеночной, межреберной артерий, венозного трансплантата, анастомозированного с аортой [7].

В 1952 г. Огнев Б.В. опубликовал исследование, в котором отметил исчезновение ангинозных болей в сердце после нанесения 10-15 сквозных насечек на перикарде [8], а в 1962 г. Никулин В.И. произвел рассечение перикарда полностью у двух больных и получил стойкий положительный эффект [9].

Важную роль в хирургическом лечении ишемической болезни сердца сыграл в нашей стране А.Н. Бакулев (1961), последовательно выступавший за использование хирургических методов лечения больных как с хронической коронарной недостаточностью, так и с острым инфарктом миокарда. Он предложил производить комбинированную операцию — перевязку внутренних грудных артерий для улучшения коронарного кровообращения в ближайшем после операции время и затем — кардиооперацию кардиоопексию; оба этих вмешательства выполняли внеплеврально [10].

В дальнейшем, после освоения методик прямой реваскуляризации миокарда, было принято решение об отказе от данных технологий. Однако при этом нельзя отрицать фактор не прямой реваскуляризации, который имеет место во время любой открытой операции на сердце. При вскрытии перикарда и длительных манипуляциях внутри него осуществляется довольно агрессивное воздействие, косвенно способствующее развитию асептического воспаления и образованию новых артериальных коллатералей [11]. Недаром до внедрения прямой реваскуляризации миокарда многие методы лечения ИБС имели своей целью добиться именно такой агрессии при помощи различных способов. Мыш Г.Д. и соавт. в ходе ряда исследований показали, что из всех факторов по включению потенциальных резервов кровеносного русла наиболее выраженным эффектом, направленным на стимуляцию сосудистой активности, является асептическое воспаление [12,10].

В работе Шевченко Ю.Л. и соавт. при обследовании пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) в отдаленном периоде, выявлено, что при селективной ангиографии внутренних грудных артерий (ВГА) отчетливо визуализируются новые сосудистые сети, прорастающие в перикард и миокард левого желудочка, являясь дополнительным источником кровоснабжения сердца. Это позволило сделать вывод о том, что выполнение операции КШ осуществляет реваскуляризацию миокарда не только прямым способом, но и косвенно, путем развития экстравазальной кровеносной сети [11].

Клеточные технологии

В последние десятилетия стали бурно развиваться клеточные технологии. Практическое применение нашел метод восстановления функции пораженного органа с помощью культур клеток и тканей. Их применение стало возможным благодаря работам, в ходе которых обнаружилось, что культура клеток является уникальной моделью целого органа.

Наряду с экспериментальными исследованиями по трансплантации эмбриональных стволовых клеток в настоящее время осуществляются широкие научно-исследовательские программы по экспериментальному культивированию аутологических эндотелиоцитов. Кроме того, имеется ряд работ, посвященных экспериментальному обоснованию и даже клиническому использованию гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток.



Представляют интерес экспериментальные исследования разных специалистов при моделировании инфаркта миокарда в эксперименте и дальнейшее введение миоцитов, как в перикард, так и непосредственно в миокард опытных животных. Koh G.Y. и соавт. инъецировали клетки, которые были выращены *in vitro* в миокард сингенных мышей. Данные клетки представляли собой иммортализованную мышечную клеточную линию C2C12-миобластов, которые были получены из сателлитных клеток бедренных мышц мышей. *In vitro*, когда митоген удаляется, эти фиксированные клетки выходят из клеточного цикла и возвращаются в свою программу митогенной экспрессии генов. Впоследствии наблюдается слияние клеток и дифференцировка в поперечнополосатые многоядерные миотубы. При оценке данных клеток, которые были имплантированы в миокард, было отмечено, что они не только выживают, но и проходят дифференцировку и имплантируются в миокард [13]. Эта же группа исследователей доказала возможность миокардиального клеточного замещения с AT-1 кардиомиоцитами. Данные клетки при инъекции в миокард мышей формировали долговременные внутрикардиальные трансплантаты без отрицательного воздействия на сердечную функцию [14].

Методика моделирования ИМ в эксперименте с дальнейшим введением эмбриональных кардиомиоцитов в миокард и оценка ЭКГ у экспериментальных животных подробно описана в монографии Шевченко Ю.Л. и Матвеева С.А. (2005). Полученные данные свидетельствуют о возможности вызывать пролиферацию кардиомиоцитов при инъекции суспензии клеток в миокард крысы. Основной эффект имплантации обеспечивается мощной индукцией репаративных процессов в месте ишемического повреждения. При этом вводимые клетки не обладают иммунологической антигенностью. В месте введения клеток не отмечено клеточной инфильтрации и каких-либо патологических изменений. Структура мышечной ткани сохраняется, определяется выраженная васкуляризация места имплантации [1].

Наряду с этим сложным и многогранным лечебным эффектом заместительной клеточной терапии возможно использование отдельных ростовых факторов с целью стимуляции ангиогенеза. Однако для этого требуется неоднократное введение факторов роста в зону ишемии. Кроме того, при терапии стимуляторами ангиогенеза рекомендуется применять их в сочетании друг с другом, тем самым обеспечивая комплексное воздействие разнообразных стимулирующих факторов на процессы роста и образования новых кровеносных сосудов. Лечебный эффект ростовых факторов определяется за счет их воздействия на эндотелиальные клетки хозяина. Факторы роста способствуют активации пролиферации, миграции эндотелиоцитов и капиллярообразованию.

В экспериментальном исследовании Ниа Р. и соавт. произведено сравнение четырех групп мышей. В эксперименте у всех животных моделировали инфаркт миокарда (ИМ) и в последующем изучали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при помощи эхокардиографии. В 1 группе комбинировалось введение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) с сосудистым эндотелиальным ростовым фактором (ЭСФ), во 2 группе проводилось лечение только МСК, в 3 группе - только ЭСФ, четвертая группа была контрольной. Выявлено, что увеличение ФВ ЛЖ в первой группе значимо выше, чем во всех остальных группах ($p < 0,01$). При этом в 1 группе большая часть

меченных МСК имплантировалась в капилляры инфарктной зоны ($p < 0,01$), что и объясняет улучшение сократительной функции миокарда [15].

Перспективы использования кардиомиоцитов при лечении пациентов, перенесших ИМ, обсуждается в статье Gulbins H. и соавт. Авторы пришли к мнению, что использование клеточной терапии значительно улучшает функцию сердечной мышцы в эксперименте. При этом не возникает этических разногласий при применении аутологичных клеток и тканей. Выявлено, что стволовые клетки, полученные в частности из эмбриональных тканей или клеток костного мозга, позволяют селективно замещать клетки водителей ритма, предсердные или желудочковые кардиомиоциты [16].

Впервые в Европе имплантацию аутологичных скелетных миобластов человеку в качестве дополнения к КШ выполнил Menasché P. в 2001 г. Во время операции 72-летнему пациенту с ФВ ЛЖ 21% были имплантированы в миокард аутологичные поперечнополосатые миобласты. В послеоперационном периоде отмечено снижение класса стенокардии по NYHA с ФК III на ФК II, а также увеличение ФВ ЛЖ до 30%. Процедура была выполнена без каких-либо осложнений [17]. Menasché P. и соавт. продолжили свое исследование и провели операции имплантации аутологичных миобластов еще 9 пациентам с ишемической дисфункцией левого желудочка. $8,74 \pm 108$ миобластов было введено в зону рубца ЛЖ. Отмечено улучшение класса стенокардии по NYHA с $2,7 \pm 0,2$ до $1,6 \pm 0,1$ ($p < 0,02$), увеличение ФВ ЛЖ с 24 ± 1 до $34 \pm 1\%$ ($p = 0,02$). Операция не была сопряжена с развитием осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде [18].

Siminiak T. и соавт. в августе 2001 года сообщил и о выполнении трансплантации аутологичных миобластов при лечении пациента со сниженной функцией ЛЖ после ИМ. Процедура была выполнена 55-летнему пациенту, перенесшему трансмуральный ИМ передней стенки ЛЖ. Эхокардиографически выявлена зона акинезии верхушки и передней стенки ЛЖ, а также апикальных сегментов передней стенки МЖП. Отсутствие зон гибернации было подтверждено при выполнении стрессэхокардиографии с добутамином. Трансплантация $1,2 \times 10^6$ аутологичных миобластов в зону рубца, которые были получены при биопсии, выполнена во время операции коронарного шунтирования. Контрольная ЭхоКГ через 4 недели после операции, выявила улучшение сократимости ЛЖ, особенно в апикальной области ЛЖ [19]. Продолжив исследование, Siminiak T. выполнил подобное вмешательство одной женщине и 9 мужчинам. Аналогично было показано улучшение функции сердечной мышцы в отдаленном периоде после операции. Данные были представлены на научной сессии Американской Сердечной Ассоциации [20].

В исследовании Orlic D. и соавт. стволовые клетки костного мозга реципиента (СККМ) были введены в перинфарктную зону во время выполнения коронарного шунтирования 6 пациентам, перенесшим ИМ. Пациенты удовлетворительно перенесли процедуру и были выписаны. Контрольное обследование произведено через 1 и 2 года. Выявлено значимое повышение ФВ ЛЖ у всех пациентов (с 37% до 48%), при этом не выявлено признаков отторжения тканей, развития инфекционных осложнений и желудочковых аритмий [21].

В большом контролируемом исследовании Perin E.C. и соавт. были включены пациенты повышенного риска ($n = 21$). Они были разделены на 2 группы – в 1 выполня-



лось лечение с использованием СККМ (n=14), во 2 - без использования СККМ (n=7) (группа контроля). При этом СККМ вводились трансэндокардиально в поврежденные участки миокарда, которые выявлялись при электрофизиологическом картировании. Через 4 месяца выявлено увеличение ФВ ЛЖ с 20% до 29%, а также значимое снижение конечного систолического объема у пациентов опытной группы. Технология признана безопасной и эффективной при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и высоким хирургическим риском [22].

В последующем многочисленные исследования также подтвердили факт о перспективах улучшения функции сердечной мышцы, как при имплантации стволовых клеток, полученных СККМ [23,24,25], так и поперечнополосатых мышечных клеток [26,19].

В Массачусетсе предложили использовать клеточные технологии при лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией, которым предстоит трансплантация сердца. Во время выполнения процедуры имплантации аппарата вспомогательного кровообращения, производили имплантацию аутологических поперечнополосатых миоцитов в сердечную мышцу. В последующем после проведения трансплантации, сердце реципиента было изучено. Выявлено, что имплантированные клетки не только выживают, но и встраиваются в сердечную мышцу, развивая клеточные связи с собственными клетками сердца [27].

Итоги лечения пациентов с сердечной недостаточностью путем использования стволовых клеток были подведены в 2015 г. в мета-анализе Fisher S. A. и соавт. Проанализированы результаты 31 исследования, включавшие в себя 1521 наблюдение. Выявлено, что проводимое лечение снижает риск летального исхода и повторной госпитализации, ввиду прогрессирования сердечной недостаточности. Использование клеточной терапии снижает ФК стенокардии, улучшает работоспособность пациентов, увеличивает ФВ ЛЖ и улучшает качество жизни. Кроме того, лечение ассоциировано со снижением уровня мозгового натрийуретического пептида при отсутствии увеличения количества возникновения аритмий [28].

Лечение ИБС у пациентов с повышенным хирургическим риском предполагает комплексный подход. Использование всех возможных резервов оперативного лечения, а именно технологий прямой и непрямой реваскуляризации миокарда, является методом выбора при лечении таких больных. Обширные перспективы экстравазальной реваскуляризации, которыми обладает перикард, предоставляет возможность расширения объема вмешательства, минимизируя риск развития осложнений. А дополнение операции использованием клеточных технологий открывает новые горизонты при лечении ИБС у пациентов с повышенным хирургическим риском.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А. Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии. Москва: Медицина, 2005. 160 с.
2. O'Shaughnessy L. Surgical treatment of cardiac ischemia // *Lancet*. 1937. No. 1. P. 185.
3. Журавский Л.С. Дополнительное кровоснабжение миокарда с помощью тонкокишечного трансплантата // *Грудная хирургия*. 1965. № 3. С. 34 - 39.
4. Beck C.S. The development of a new blood supply to the heart by operation // *Ann Surg*. Nov. 1935. Vol. 102. No. 5. pp. 801-13.
5. Fieschi D. Criteri anatomico-fisiologici per intervento chirurgico lieve in malati di infarto e cuore di angina // *Arch Ital Chir*. 1942. No. 63. pp. 305-10.
6. Рейнберг Г.А. Абдоминализация сердца — новый принцип хирургического лечения коронарной болезни // *Хирургия*. 1957. № 1. С. 16—19.
7. Viniberg A. Treatment of coronary artery insufficiency by implantation of the intrnal mammary artery into the ventricular myocardium // *J. Thor. Surg*. 1952. Vol. 23. No. 2. pp. 42-54.
8. Огнев Б.В. Оперативные вмешательства на перикарде при сердечной астме // *Хирургия*. 1952. № 8. С. 66—70.
9. Никулин В.И. Широкая перикардотомия при хронической коронарной недостаточности // В кн.: Симпозиум по хирургическому лечению коронарной болезни. Москва. 1962. С. 57—58.
10. Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М. Ишемия миокарда и реваскуляризация сердца. Новосибирск. 1980. 292 с.
11. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г. Экстракардиальная реваскуляризация у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования – существующий фактор кровоснабжения миокарда // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2007. Т. 2. № 2. С. 9-14.
12. Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М. Компенсаторно-приспособительные меха- // В кн.: Восстановительные процессы и компенсаторные реакции в патологии : материалы к 5 Пленуму общества патофизиологов Сибири и Дальнего Востока / ред. институт Н.Г.м. Новосибирск. 1965. С. 261.
13. Koh G.Y., Klug M.G., Soonpaa M.H., and Field L.J. Differentiation and long-term survival of C2C12 myoblast grafts in heart // *J Clin Invest*. Sep 1993. Vol. 92. No. 3. pp. 1548-54.
14. Koh G.Y., Soonpaa M.H., Klug M.G., and Field L.J. Long-term survival of AT-1 cardiomyocyte grafts in syngeneic myocardium // *Am J Physiol*. May 1993. Vol. 264. No. 5 Pt 2. pp. H1727-33.
15. Hua P., Tao J., Liu J.Y., and Yang S.R. Cell transplantation into ischemic myocardium using mesenchymal stem cells transfected by vascular endothelial growth factor. // *Int J Clin Exp Pathol*. Oct 2014. Vol. 7. No. 11. pp. 7782-8.
16. Gulbins H., Meiser B.M., Reichenspurner H., and Reichart B. Cell transplantation--a potential therapy for cardiac repair in the future? // *Heart Surg Forum*. 2002. Vol. 5. No. 4. pp. E28-34.
17. Menasché P., Hagege A.A., Scorsin M., Pouzet B., Desnos M., Duboc D., Schwartz K., Vilquin J.T., and Marolleau J.P. Myoblast transplantation for heart failure // *Lancet*. ;(). Jan 2001. Vol. 357. No. 9252. pp. 279-80.
18. Menasché P., Hagege A.A., Vilquin J.T., Desnos M., Abergel E., Pouzet B., Bel A., Sarateanu S., Scorsin M., Schwartz K., et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction // *J Am Coll Cardiol*. Apr 2003. Vol. 41. No. 7. pp. 1078-83.
19. Siminiak T., Fiszler D., Jerzykowska O., Grygielska B., Kałmucki P., and Kurpisz M. Percutaneous autologous myoblast transplantation in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment--report on two cases // *Kardiologia Pol*. Dec 2003. Vol. 59. No. 12. pp. 492-501.
20. Siminiak T., Fiszler D., Jerzykowska O., Grygielska B., Rozwadowska N., Kałmucki P., and Kurpisz M. Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial // *Eur Heart J*. Jun 2005. Vol. 26. No. 12. pp. 1188-95.



21. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Bodine D.M., Leri A., and Anversa P. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium // *Pediatr Transplant*. 2003. Vol. 7. No. Suppl 3. pp. 86-8.
22. Perin E.C., Dohmann H.F., Borojevic R., Silva S.A., Sousa A.L., Mesquita C.T., Rossi M.I., Carvalho A.C., Dutra H.S., Dohmann H.J., et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure // *Circulation*. May 2003. Vol. 107. No. 18. pp. 2294-302.
23. Hamano K., Nishida M., Hirata K., Mikamo A., Li T.S., Harada M., Miura T., Matsuzaki M., and Esato K. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results // *Jpn Circ J*. Sep 2001. Vol. 65. No. 9. pp. 845-7.
24. Stamm C., Westphal B., Kleine H.D., Petzsch M., Kittner C., Klinge H., Schümichen C., Nienaber C.A., Freund M., and Steinhoff G. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration // *Lancet*. Jan 2003. Vol. 361. No. 9351. pp. 45-6.
25. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T., Köstering M., Hernandez A., Sorg R.V., Kögler G., and Wernet P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans // *Circulation*. Oct 2002. Vol. 106. No. 15. pp. 1913-8.
26. Zhang F., Yang Z., Chen Y., Qin J., Zhu T., Xu D., Xu Z., Xu Q., Qian Y., Ma W., et al. Clinical cellular cardiomyoplasty: technical considerations // *J Card Surg*. May-Jun 2003. Vol. 18. No. 3. pp. 268-73.
27. Pagani F.D., DerSimonian H., Zawadzka A., Wetzel K., Edge A.S., Jacoby D.B., Dinsmore J.H., Wright S., Aretz T.H., Eisen H.J., and Aaronson K.D. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation // *J Am Coll Cardiol*. Mar 2003. Vol. 41. No. 5. pp. 879-88.
28. Fisher S.A., Doree C., Mathur A., and Martin-Rendon E. Meta-Analysis of Cell Therapy Trials for Patients with Heart Failure - An Update // *Circ Res*. Jan 2015. pp. pii: CIRCRESAHA.114.304386.

ПОСТУПИЛА 3.10.2014