

marrow mononuclears in experimental coronary disease. *Bull Exp Biol Med* 2009; 147(5): 644-9.

16. Li SR, Qi XY, Hu FL et al. Mechanisms of improvement of left ventricle remodeling by transplanting two kinds of autologous bone marrow stem cells in pigs. *Chin Med J* 2008; 121(23): 2403-9.

17. Luttun A, Carmeliet G, Carmeliet P. Vascular progenitors: from biology to treatment. // *Trends. Cardiovasc Med* 2002; 12: 88-96.

18. Matsumoto R, Omura T, Yoshiyama M et al. Vascular endothelial growth factor-expressing mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2005; 25(6): 1168-73.

19. Pagani FD, Baker LS, Hsi C et al. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs. *J Clin Invest* 1992; 90: 389-98.

20. Pittenger MF, Martin BJ, Finkel T, Bolli RE. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res* 2004; 95(1): 9-20.

21. Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1919-26.

22. Tang YL. Autologous mesenchymal stem cells for post-ischemic myocardial repair. *Meth Mol Med* 2005; 112: 183-92.

23. Vandervelde S, Luyn MJ, Tio RA et al. Signaling factors in stem cell-mediated repair of infarcted myocardium. *Mol Cell Cardiol* 2005; 39(2): 363-76.

24. van der Spoel TI, Jansen of Lorkeers SJ, Agostoni P et al. Human relevance of pre-clinical studies in stem cell therapy:

systematic review and meta-analysis of large animal models of ischaemic heart disease *Cardiovasc Res* 2011; 91(4): 649-58.

25. Waksman R, Fournadjiev J, Baffour R et al. Transepical autologous bone marrow-derived mononuclear cell therapy in a porcine infarcted myocardium. *Cardiovasc Radiation Med* 2004; 5: 125-31.

26. Wen Y, Chen B, Wang C et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy for patients with ischemic heart disease and ischemic heart failure *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(12): 1563-73.

27. Yoon J, Min BG, Kim YH. Differentiation, engraftment and functional effects of pretreated mesenchymal stem cells in a rat myocardial infarct model. *Acta Cardiol* 2005; 60(3): 277-84.

28. Zhang J, Chen J, Liao YH et al. Myocardial inflammation and remodeling driven by cardiac myosin specific-T lymphocytes. *J Hong Kong Coll Cardiol* 2005; 13(2): 130.

29. Zhang H, van Olden C, Sweeney D, Martin-Rendon E. Blood vessel repair and regeneration in the ischaemic heart (review). *Open Heart* 2014; 1:doi:10.1136/openhrt-2013-000016

30. Zhang S, Zhang P, Guo J et al. Enhanced cytoprotection and angiogenesis by bone marrow cell transplantation may contribute to improved ischemic myocardial function. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2004; 25: 188-95.

31. Zhang S, Ge J, Sun A et al. Comparison of various kinds of bone marrow stem cells for the repair of infarcted myocardium: single clonally purified non-hematopoietic mesenchymal stem cells serve as a superior source. *J Cell Biochem* 2006; 99(4): 1132-47.

## Сравнительные эффекты внутримиекардиальной аутотрансплантации различных видов клеток костного мозга на исходы экспериментального инфаркта миокарда у кроликов

Владимир В. Давыденко<sup>1</sup>, Андрей А. Матюков<sup>1</sup>, Тимур Д. Власов<sup>1</sup>, Наталия В. Цупкина<sup>2</sup>, Анатолий Н. Ялфимов<sup>3</sup>, Георгий П. Пинаев<sup>2</sup>, Халида К. Аминева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет им. И.П.Павлова

<sup>2</sup>Институт цитологии Российской Академии наук, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Российский центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

### Резюме

Введение. На протяжении последних 10 лет изучались различные варианты клеточной терапии, на-

правленной на улучшение результатов лечения инфаркта миокарда (ИМ), включая кардиомиопластику. Аутологичный костный мозг широко применяется в качестве источника изолированных препаратов кле-

ток, в т.ч. свежеполученные моноклеарные клетки (МНК) и культивированные мультипотентные мезенхимные стволовые клетки (ММСК). Целью нашего пилотного исследования было сравнение кратко- и долгосрочных эффектов интрамиокардиального введения МНК и ММСК на клиническое течение и исходы экспериментального ИМ. Материалы и методы. Эксперименты проводили на кроликах Шиншилла весом  $2.8 \pm 0.2$  кг. ИМ моделировали путем лигирования передней нисходящей левой коронарной артерии. Фракцию МНК получали из аспирата костного мозга. Культуру ММСК выращивали путем пассажей МНК в среде Игла с 10% фетальной телячьей сыворотки. Инъекции суспензий МНК и ММСК осуществляли в 6 точек области инфаркта. Выжившие животные были разделены на 4 группы (по 13 в каждой): группа 1 (контроль); группа 2 (плацебо); группа 3 (введение ММСК), и группа 4 (введение МНК). ЭКГ и эхо-КГ проводились всем животным од хирургического вмешательства, а также через 1 мес. и 1 год после него. Показатели перфузии миокарда оценивали с помощью технологии SPЕСТ. Размеры зоны ИМ (зоны перфузии) определяли посредством окрашивания срезов сердечной ткани с помощью 2,3,5-ТТС. Также проводили рутинные гистологические исследования срезов миокарда. Степень васкуляризации различных областей миокарда оценивали морфологическими методами.

## Результаты

Внутрисердечная пересадка аутологичных клеток костного мозга (МНК и ММСК) в области экспериментального ИМ у кроликов в его острой фазе приводила к модификации его естественного развития и вызывала принципиально различные морфофункциональные исходы. Через 10 дней после коронарной окклюзии у всех животных отмечалось резкое снижение перфузии передней стенки левого желудочка миокарда. ( $p < 0,05$ ). В то же время у животных, леченых ММСК или МНК, уровни перфузии были снижены в меньшей мере, нежели в контро-

ле и группе плацебо ( $p < 0,05$ ). Спустя 1,5 мес. после лечения наблюдалось постепенное восстановление средних уровней перфузии поврежденного миокарда в группах, леченных ММСК и МНК. Эти изменения подтверждены перфузионной томосцинтиграфией миокарда через 1,5 и 12 месяцев после ИМ. Гистологические исследования показали, что после трансплантации ММСК отмечалась картина микроочагового кардиосклероза, а впоследствии – восстановлению структуры миокарда, тогда как после инъекций МНК наблюдалось развитие фибротической аневризмы, поражающей как левый, так и правый желудочек. Через год после хирургического вмешательства отмечен более выраженный положительный эффект трансплантации при введении ММСК, т.е. почти полное восстановление по всем функциональным параметрам (фракция выброса левого желудочка, показатель EDSLV, конечный диастолический размер левого желудочка, скорость кровотока в восходящей аорте) через 12 мес. после операции ( $p < 0,05$ ), а также отсутствие акинетических участков.

## Заключение

Инъекции ММСК были ассоциированы с выраженным терапевтическим эффектом, а именно – снижением области повреждения миокарда. Напротив, трансплантация МНК сопровождалась негативным эффектом, с расширением области поражения миокарда и нарушением систолических функций. Трансплантация ММСК, и МНК приводят к стимуляции неоангиогенеза и улучшению перфузии в области экспериментального ИМ у кроликов.

## Ключевые слова

инфаркт миокарда, экспериментальный, костный мозг, моноклеарные клетки, мезенхимные стволовые клетки, терапевтические инъекции, функции миокарда, гистология.