

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

**УДК: 616.12-005.4; 616.127-005.8-004-08**

**На правах рукописи**

**МУМИНДЖОНОВ СУХАЙЛИ АХМАДЖОНОВИЧ**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ФАКТОРОВ  
КОРОНАРНОГО АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ  
СЕРДЦА**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание учёной степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.04- Внутренние болезни**

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Одинаев Шухрат Фарходович**

**Душанбе-2023**

## Оглавление

<b>Список сокращений и условных обозначений</b> .....	4
<b>Введение</b> .....	6
<b>Общая характеристика работы</b> .....	12
<b>Глава 1. Обзор литературы</b>	
1.1 Ишемическая болезнь сердца.....	18
1.1.1 Регенерация сердца.....	20
1.1.2 Понятие о стволовой клетке.....	21
1.2 Клеточная терапия при ишемической болезни сердца.....	24
1.2.1 Стволовые клетки и кардиомиоциты.....	24
1.2.2 Эмбриональные стволовые клетки.....	26
1.2.3 Стволовые клетки сердца.....	26
1.2.4 Стволовые клетки костного мозга.....	27
1.2.5 Мезенхимальные стволовые клетки.....	29
1.3 Кинин-калликреиновая система в патогенезе ишемической болезни сердца .....	31
1.4 Система гемостаза в патогенетических особенностях ишемической болезни сердца .....	37
<b>Глава 2. Материал и методы исследования</b>	
2.1 Клиническая характеристика больных.....	42
2.2 Электрокардиографические методы.....	48
2.3 Проба с физической нагрузкой на тредмиле.....	48
2.4 Эхокардиографическое исследование .....	48
2.5 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография левого желудочка с метоксиизобутилизонитрил меченного Tc 99.....	50
2.6 Селективная коронароангиография.....	54
2.7 Лабораторные методы исследования.....	56
2.8 Метод выделения и получения аутологичных клеток-предшественников CD 133+.....	56

2.9 Оборудование для выделения и получения клеток-предшественников CD 133+.....	57
2.10 Принцип магнитного разделения клеток.....	57
2.11 Методы исследования показателей калликреин-кининовой системы плазмы крови.....	58
2.12 Анализ состояния свертывающей и фибринолитической систем крови.....	60
2.13 Принципы статистического анализа материала.....	61
<b>Глава 3. Результаты исследования клеточной терапии</b>	
3.1 Результаты клинических функциональных исследований на фоне клеточной терапии.....	62
3.2 Оценка сократительной функции левого желудочка в отдаленный период (через 9 месяцев) после лечения.....	64
3.3 Результаты оценки перфузии миокарда с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с Tc99m метоксиизобутилизонитрил (МИБИ) .....	66
3.4 Клинические примеры использования аутологичных клеток-предшественников CD 133+.....	71
<b>Глава 4. Влияние ингибиторов калликреин-кининовой системы и антиоксидантов на изменение свертывающей и кининовой систем при комплексном лечении ИМ.....</b>	
4.1 Результаты показателей кинин-калликреиновой системы.....	78
4.2. Результаты показателей реологических свойств крови.....	83
<b>Глава 5. Обсуждение полученных результатов.....</b>	
<b>Заключение.....</b>	<b>100</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>102</b>

## Список сокращений и условных обозначений

- АГ- артериальная гипертензия  
АДД- диастолическое артериальное давление  
АДС- систолическое артериальное давление  
АКШ-аорто-коронарное шунтирование  
АЛТ-аланинаминотрансфераза  
АСТ- аспартатаминотрансфераза  
БАБ- бетта адреноблокатор  
БАЭЭ-N $\alpha$ -бензоил-L-аргинин этилового эфира  
ВМК-высокомолекулярный кининоген  
ВОЗ-всемирная организация здравоохранения  
ГБ- гипертоническая болезнь  
ГСК-гемопоэтическая стволовая клетка  
ЗМЖВ-задняя межжелудочковая ветвь  
иАПФ- ингибитор ангиотензин-превращающий фактор  
ИБС- ишемическая болезнь сердца  
ИЕ-ингибиторная единица  
ИМ- инфаркт миокарда  
КДО-конечный диастолический объём  
КК- калликреин  
ККС- каликреин-кининовая система крови  
КСО-конечный систолический объём  
КФК-креатинфосфокиназа  
ЛВА-левая венечная артерия  
ЛДГ-лактатдегидрогеназа  
ЛЖ-левый желудочек  
ЛКА-левая коронарная артерия  
МЖП-межжелудочковая перегородка  
МИБИ- метоксиизобутилизонитрил  
МОК- минутный объём кровообращения

МСК-мезенхимальные стволовые клетки  
НМК-низкомолекулярный кининоген  
ОФЭКТ -однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
ОЦК- объем циркулирующей крови  
ПИКС-постинфарктный кардиосклероз  
ПКА-правая коронарная артерия  
ПКК- прекалликреин  
ПМЖВ-передняя межжелудочковая ветвь  
РААС-ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РФП-радиофармпрепарат  
САС- симпатоадреналовая система  
СИ- систолический индекс  
СККМ-стволовые клетки костного мозга  
КС-стволовые клетки сердца  
СК-стволовая клетка  
СОЭ-скорость оседания эритроцитов  
ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания  
УИ- ударный индекс  
УО- ударный объем  
ФВЛЖ-фракция выброса левого желудочка  
ФВ-фракция выброса  
ФК-функциональный класс  
ФХ-фактор хагеман  
ХПН-хроническая почечная недостаточность  
ХСН-хроническая сердечная недостаточность  
ЭОС-электрическая ось сердца  
ЭхоКГ-эхокардиограмма  
ЮАР-южно-африканская Республика  
BMSCs-bone marrow stem cells  
VEGF-vascular endothelial growth factor

## Введение

**Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации.** Одним из главных причин инвалидности и смертности больных во всем мире является ишемическая болезнь сердца, в том числе и в Таджикистане. По данным ВОЗ, ежегодно от ССЗ в мире умирают =17 млн. человек. К сожалению, Таджикистан вносит значительный вклад в эти драматические показатели. Так, по данным официальной статистики РТ, смертность от ССЗ ежегодно составляет около 64 тыс. (данные 2013 г.) [Ощепкова Е. В. 2013; Мареев В. Ю. [и др.] 2013].

Среди сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца занимает ведущее место (51%) [Беленков Ю.Н. 1997; Беленков Ю.Н. 2008]. Примерно около 62% сердечно-сосудистых смертей приходится на инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, сердечную недостаточность. В настоящее время для лечения ишемической болезни сердца используют широкий спектр лекарственных препаратов и хирургических методов. [Вашкелите Й.В. и др. 2006; Темникова Е.А. 2012; Александрова Е.Б. 2014].

Несмотря на широкий спектр использования медикаментозных препаратов больными с острым инфарктом миокарда, в зоне инфаркта миокарда клетки либо окончательно погибают, либо находятся в состоянии гибернации. Недавние исследования в области регенерации миокарда показали, что не все кардиомиоциты подвергаются восстановлению, процесс которого зависит от множества причин: степени поражения атеросклерозом коронарного русла, функционального состояния миокарда и других факторов [Коркин Ю.Г. 2008; Гринь В.К. 2009; Цыпленкова В.Г. 2009; Трешкур Т.В. и др. 2011; Ощепкова Е. В. 2013].

Прогресс в развитие биотехнологии, молекулярной и клеточной биологии позволило использовать клеточный материал в качестве средства для лечения таких заболеваний как: сахарный диабет, различных форм печёночной недостаточности, болезнь Паркинсона, миодистофиии Дюшена. Несмотря на это возможности клеточных технологий в лечении сердечно-сосудистых заболеваний остаются малоизученными и

нереализованными [Волковская И.В. 2006; Пыко И. В. и др. 2007; Гринь В.К. 2009; Борукаев И.З. и др. 2012].

Давно всем известно, что кардиомиоциты не обладают способностью к регенерации, а регенерация миокарда происходит в основном за счет фибробластов [Волковская И.В. 2006; Маслов Л.Н. 2006; Рубина К.А. 2007; Бокерия Л.А. 2010; Непомнящих Л.М. и др. 2010].

Отсутствие обнаружения деления клеток миокарда вызывает сомнение, что они играют важную роль в восстановление миокарда. При хронической сердечной недостаточности и после острого инфаркта миокарда восстановление сердечной мышцы происходит больше за счёт гипертрофии, чем за счет деления кардиомиоцитов [Непомнящих Л.М. и др. 2010]. После инфаркта миокарда, при котором мёртвая ткань замещается соединительной тканью, возникают необратимые нарушения функции сердца, что в конечном итоге приведет к сердечной недостаточности [Беленков Ю.Н. и др. 2003; Волковская И.В. 2006].

Все это стало основанием для усовершенствования существующих и новых методов, а так же подходов для коррекции функциональной недостаточности сердца. На сегодняшний день разработаны новые методы неоваскуляризации, стимулирующие ангиогенез и васкуляризацию, улучшающие кровообращение тканей сердца в зонах ишемии, которое в свою очередь приводят к увеличению сократительной способности миокарда [Беленков Ю.Н. и др. 2003; Волковская И.В. 2006; Комаров А.Л. и др. 2009; Сергиенко И.В. 2009; Борукаев И.З. и др. 2012].

Клеточная терапия донорскими стволовыми клетками является новой лечебной стратегией, которая дает возможность лечения сердечной недостаточности [Сухих Г.Т. и др. 2007; Бокерия Л.А. 2008; Коноплянников М.А. 2012].

Кроме того, внедрение новых технологий молекулярной биологии делает клетку не только объектом для воздействия, но и средством для применения в лечении различных заболеваний [Голухова Е.З. 2007; Никольский Н.Н. 2007; Космачёва С.М. 2008; Дыгай А.М. 2009; Петренко

А.Ю. 2011; Ощепкова Е. В. 2013].

Впервые способность аутологичных стволовых клеток костного мозга об участии в процессах репарации при повреждении тканей сердца была продемонстрирована Orlic D. et al., (2002) [Orlic D. et. al. 2002; Фомичев А.В. 2009].

На сегодняшний день одним из обнадеживающих направлений для лечения ишемической болезни сердца является использование стволовых клеток костного мозга [Непомнящих Л.М. и др. 2010; Конопляников М.А. 2012; Segers V. F. M. 2008].

Известно, что костный мозг содержит мультипотентные стволовые клетки, обладающие высокой способностью к дифференцировке в различные виды клеток [Ehninger A. 2011]. Кроме мезенхимальных стволовых клеток, в костном мозге также имеются мезодермальные клетки предшественники, гемопоэтические клетки предшественники и клетки предшественники эндотелиоцитов [Коркин Ю.Г. 2008; Méndez-Ferrer S. et al. 2010; Ehninger A. 2011].

Стволовые клетки костного мозга могут превращаться в несколько типов клеток сердца [Никольский Н.Н. 2007; Коркин Ю.Г. 2008], в том числе в кардиомиоциты и эндотелиальные клетки, которые дают старт неоангиогенезу [Беленков Ю.Н. и др. 2003; Голухова Е.З. 2007; Коркин Ю.Г. 2008]. Поэтому неудивительно, что стволовые клетки костного мозга могут участвовать не только в регенерации инфарктной зоны миокарда, но и способствуют миоангиогенезу с последующим улучшением функции сердца [Штатолкина М.А. 2010; Yang J. et al. 2007; Segers V. F. M. 2008; Tang J. et al. 2009].

В настоящее время интенсивно изучается возможность трансплантации стволовых клеток с целью терапии. Не имея точной теории механизма ремоделирующего эффекта трансплантированных стволовых клеток, предполагается, что клеточная терапия может решить следующие проблемы: 1- предупреждение развития постинфарктной аневризмы; 2 - замедление процессов ремоделирования ЛЖ; 3 - ограничение очага



некроза; 4 - улучшение диастолических свойств миокарда; 5 - улучшение сократительной функции сердца; 6 - улучшение перфузии миокарда [Галяутдинов Г.С. 2012].

На сегодняшний день, представления о патогенезе ишемической болезни сердца и патогенезе ишемии, недооценка некоторых пусковых патогенетических механизмов или их особенностей, устоявшиеся подходы к лечению ишемии миокарда, значительно ограничивают возможности новых подходов и процесса лечения заболеваний (Коняхин А.Ю. 2007; Бокерия Л.А. 2010).

Тем временем, морфологические изменения нарушения функции миокарда, организация его микроциркуляторного русла, нарушение проницаемости гематотканевого барьера при ишемии во многом определяется сбалансированным состоянием кининов и состоянием процессов липопероксидации [Омаров А.А. 2004].

Независимо от причин, при каждой ишемической атаке образуются очаги микроповреждений и микронекрозов с развитием воспалительной реакции в ишемических участках миокарда. Эта реакция выражается по разному и может сопровождаться изменениями местного аутоиммунного состояния, а отек тканей, который свойствен в процессе воспаления, усугубляет микроциркуляторные нарушения и обменные процессы в зоне ишемии [Коняхин А.Ю. 2007].

В процессе нарушения нейро-эндокринно-гуморальных механизмов главная роль отводится калликреин-кининовой системе крови, так как многие из перечисленных патологических биохимических процессов активируются кининами. По последним данным именно полипептидам калликреин-кининовой системы (ККС) (кинины, кининоген, брадикинин, кининаза) отводится роль при развитии болевого фактора, микроциркуляторных механизмов, они участвуют в пусковом механизме свёртывания и фибринолиза крови, регулируют сосудистый тонус, участвуют в клеточной пролиферации, процессах воспаления и аллергических реакций [Бова А.А. 2002; Раджабов М.Э. 2009].

Таким образом, несмотря на успехи в области регенеративной терапии и коррекции факторов коронарного ангиогенеза при ишемической болезни сердца, остается много спорных вопросов. Ряд исследователей рассматривают данную методику как альтернатива для лечения ишемической болезни сердца [Волковская И.В. 2006].

### **Степень изученности научной задачи**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти во всем мире, и современные методы терапии лишь замедляют прогрессирование заболевания [Бова А.А. 2002]. На сегодняшний день существуют несколько подходов к лечению ИБС. Это традиционное (медикаментозное), хирургическое лечение и клеточная терапия. Согласно современным представлениям основными группами лекарств при терапевтическом лечении ИБС с целью блокировки гибели кардиомиоцитов являются  $\alpha$ -АДФ и  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ). Эти группы медикаментов блокируют хроническую стимуляцию клеток путём двух активных нейрогормональных систем – симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) [Агеев Ф.Т. 1997; Беленков Ю.Н. 1997; Беленков Ю.Н. 2000; Мареев В.Ю. 2002; Ольбицкая Л.И. 2002].

В последнее десятилетие исследования сосредоточились на регенерацию сердца с помощью трансплантации стволовых клеток [Dill T. et al. 2009] или продукты, полученные из стволовых клеток различных источников [Vrijssen K. R. et al. 2010], или использование биоматериалов [Bastings M. et al. 2014], которые могут быть применены с помощью стволовых клеток для одновременной стабилизации местной матрицы миокарда [Landa N. et al. 2008; Leor J. et al. 2009]. Стволовые клетки стали перспективными для регенеративной медицины не только из-за их способности к дифференциации кардиомиоцитов и клеток линий сосудистого образования, но также из-за их способности к активации различных факторов роста паракринным механизмом [Sieveking D.P. 2009; Mingliang R. 2011; Van Slochteren F.J. et al. 2012; Duran J.M. et al. 2013].

Одним из ведущих значений в развитии ишемии миокарда имеет

калликреин-кининовая система. Кинины способны в очень малых дозах оказывать избирательное действие на кровоснабжение миокарда, при этом, расширяя коронарные сосуды, увеличивают коронарное кровообращение [Feldberg W. 1964; Lang W.J. 1968].

Несмотря на множество научных работ по данной теме неразрешёнными остались многие вопросы. В частности лечение ИБС в комплексной терапии с применением стволовых клеток и коррекции компонентов ККС.

### **Теоретические и методологические основы исследования**

Терапия ИБС в Республике Таджикистан совершенствуется с учётом показателей заболеваемости, частоты встречаемости, которая основана на национальных программах по ведению данной категории больных.

## **Общая характеристика работы**

**Цель исследования:** повысить эффективность традиционной медикаментозной терапии ишемической болезни сердца путем стимуляции регенеративных процессов ангиогенеза и оптимизации метаболизма в ишемизированном миокарде.

### **Объект исследования**

В данной работе использованы результаты обследования и лечения 116 пациентов с ишемической болезнью сердца, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия 2-4 функциональный класс, (89 мужчин и 27 женщин, средний возраст  $58,6 \pm 15,5$  лет).

### **Предмет исследования**

Предметом исследования было изучение нарушения компонентов ККС и его влияние на течение и исход у больных с ИБС, а также влияние клеточной терапии на результат лечения больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом.

### **Задачи исследования**

1. Оценить безопасность и степень влияния клеточных технологий (MNBMSC CD 133<sup>+</sup>) на эффективность непрямой реваскуляризации ишемизированного миокарда по данным сцинтиграфии
2. Оценить состояние и роль калликреин-кининовой системы крови в патогенетических особенностях течения ишемической болезни сердца и возможности её коррекции.
3. Оценить состояние свертывающей системы и фибринолитической систем крови в патогенетических особенностях течения ишемической болезни сердца.
4. Оценить степень эффективности и возможность использования комплексной терапии, включающих коррекцию кининов ингибитором калликреина (контрикал), кардиопротектор (вазонат) и антиоксиданты как факторов, улучшающих ангиогенез и сократительную способность ишемизированного миокарда.

### **Методы исследования**

Все исследования проведены на базе лаборатории ЦНИЛ, а также кардиологических отделений Республиканского Центра сердечно-сосудистой хирургии. В работе применялись общий анализ крови, биохимический анализ крови, оценивался коагуляционный статус (протромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, степень агрегации тромбоцитов, вязкость плазмы), компоненты кинин-калликреиновой системы крови. Выделение CD133 + клеток-предшественников и инструментальные методы исследования (ЭКГ, ангиография, УЗИ сердца, сцинтиграфия сердца, проба с физической нагрузкой на тредмиле).

**Область исследования.** Диссертационная работа посвящена научным проблемам кардиологии и соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: подпункт 3.4 Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека. Исследования отражают один из основных разделов внутренней медицины- кардиологию. Содержание диссертации полностью отражает исследования по сердечно-сосудистой патологии, в частности лечению ИБС. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований.

### **Этапы исследования**

Написание диссертации проводилось поэтапно. На первом этапе была изучена литература по данной проблематике. Затем была сформирована тема и цель диссертации с последующим выполнением работы.

### **Основная информационная и исследовательская база**

В работе была изучена информация (диссертации Олимов Н.Х., Фомичев А. В., Раджабов М.Э., Сергиенко И.В., Штатолкина М.А.) научные статьи журналов, конференций, симпозиумов о данной патологии Исследования

проводились на базе кафедры внутренних болезней №1 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

### **Достоверность результатов диссертации**

Подтверждается достоверность данных достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов терапии больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом.

### **Научная новизна**

Диссертационная работа является одной из первых в Республике Таджикистан. Она посвящена вопросам патогенетической терапии ИБС. В работе проведён анализ и интерпретация результатов лечения стволовыми клетками CD 133+. Изучены также основные патогенетические и патохимические факторы, влияющие непосредственно на ангиогенез. В частности впервые получены данные о функциональной активности калликреин-кининовой системы крови и её гемореологии у больных с коронарной болезнью сердца, которые в сопоставлении с результатами сцинтиграфии могут быть расценены в качестве контроля эффективности лечения и прогнозной оценки. Оценена эффективность комплексной терапии, непосредственно влияющей на патогенетические звенья ангиогенеза и регенерации кардиомиоцитов, включающей ингибиторы калликреина, кардиопротекторов и антиоксидантов в лечении больных инфарктом миокарда.

**Теоретическая значимость исследования** заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов и лечебном процессе медицинских учреждений.

### **Практическая значимость**

Клеточная терапия является перспективным и многообещающим методом лечения больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности. Описанные в литературе опыты экспериментального и клинического применения клеточных технологий позволяют надеяться на то, что скоро они могут занять

достойное место в лечении данной категории пациентов наряду с другими методами лечения, а так же в сочетании с ними [И.В. Волковская, 2006].

Работа является одной из первых в нашей стране исследованием, в котором изучены вопросы безопасности и перспективности использования клеточных технологий (аутологичных клеток-предшественников CD 133+) в комплексном лечении больных с ишемической болезнью сердца. Изучение показателей систем быстрого реагирования (процессы изменения реологических свойств крови и изменения баланса кининов) позволит оценить патогенетические особенности различной степени ишемии миокарда. Своевременная коррекция показателей систем быстрого реагирования позволит оптимально улучшить процессы регенерации и метаболизма в миокарде. Одновременно проведен необходимый объём клинико-инструментальных исследований у 2-х групп больных ИБС с применением кардиопротекторов и энзимов.

#### **Основные положения выносимые на защиту**

1. Клеточная терапия является безопасным методом лечения ИБС и может быть использована у пациентов наряду или с противопоказаниями к стентированию и аорто-коронарному шунтированию.
2. Исследование компонентов ККС, свертывающей и фибринолитической систем крови, может быть использовано как предиктор при диагностике инфаркта миокарда на ранних стадиях и его осложнений, а также в процессе лечения.
3. Снижение активности свертывающей системы крови может быть фактором определяющим развитие ИБС и его осложнений.
4. Фактором, затрудняющим ангиогенез, несомненно является дисбаланс ККС-калликреина (КК), прекалликреина (ПКК), снижением ингибиторных ёмкостей КК и в последствии появляется высокий риск тромбообразования.
5. Изучение состояния ККС и свёртывающей системы крови может использоваться в качестве оценки эффективности лечения, контроля динамики состояния пациента, а также прогноза состояния функции сердца.

б. Дополнительное назначение препаратов- ингибиторов калликреина после инфаркта миокарда в короткие сроки нормализует показатели кининовой системы крови, гемореологии, улучшая клиническое течение ишемической болезни сердца и предотвращает развитие повторного инфаркта миокарда и/или его осложнений.

#### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно провел сбор, обработку и анализ доступной литературы, статистическую обработку клинического материала. Он самостоятельно выполнял обследование и курацию больных, участвовал в проведении клеточной терапии и лично сам выделял и подготавливал суспензию со стволовыми клетками.

#### **Внедрение в практику результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику работы научных групп и Лабораторию стволовых клеток ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (г. Душанбе), Республиканского кардиологического центра (г. Душанбе), используются в учебном процессе кафедр внутренних болезней ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (Г. Душанбе).

#### **Апробация работы и информация о результатах их применения**

Основные положения работы доложены и обсуждены на 16 всемирном конгрессе по болезням сердца (Ванкувер, Канада, 2011), опубликованы в научных трудах III съезда физиологов СНГ (Ялта, Украина, 2011), на 17 всемирном конгрессе по болезням сердца (Торонто, Канада, 2012), на катарской международной конференции по науке и политике стволовых клеток (Катар, 2012), а также на 18 всемирном конгрессе по болезням сердца (Ванкувер, Канада, 2013), и на научно-практической конференции молодых ученых ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2015), годичной научно-практической конференции с международным участием ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2015), научно-практической конференции молодых ученых ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2016), 64-й научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» с



международным участием, посвященном 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2016), научно-практической конференции молодых ученых ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2017), а также на международном симпозиуме «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная инженерия» (СПб. 2017) и на расширенном заседании экспертной проблемной комиссии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (03.01.2020 г).

### **Публикации результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 24 научных работ и 2 учебно-методические разработки для студентов медицинских вузов. 4 работы опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 134 страницах компьютерного текста (*шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5*), состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы и трёх глав результатов исследования, обсуждения результатов, заключения и списка литературы, включающего 268 источников (из них 83 на русском и 185 английском). Работа иллюстрирована 23 рисунками и 15 таблицами.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1 Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти во всем мире, и современные методы терапии лишь замедляют прогрессирование заболевания [10]. Кардиомиоциты - стабильная клеточная популяция с ограниченным потенциалом для возобновления после повреждения миокарда [45, 240]. ИБС остаётся основной причиной смертности и инвалидности во всех развитых странах, в том числе и в Таджикистане. По данным ВОЗ, ежегодно от ССЗ в мире умирают =17 млн. человек. К сожалению, Таджикистан вносит значительный вклад в эти драматические показатели. Так, по данным официальной статистики РТ смертность от ССЗ ежегодно составляет около 64 тыс. (данные 2013 г.). Длительное течение ИБС неизбежно сопровождается структурной перестройкой сосудистого русла, усугубляя стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, что может реализовываться в инфаркт миокарда, внезапную смерть или другие жизнеугрожающие кардиальные события. Это обстоятельство и определяет стратегию современной терапии - восстановление нарушенного регионального коронарного кровотока. Кроме того надо отметить, что существует значительная группа больных для которых выбор традиционных методов прямой реваскуляризации ограничен [45].

На сегодняшний день существует несколько подходов к лечению ИБС. Это традиционное (медикаментозное), хирургическое лечение и клеточная терапия. Согласно современным представлениям основными группами лекарств при терапевтическом лечении ИБС с целью блокировки гибели кардиомиоцитов, являются иАПФ и β-адреноблокаторы (БАБ) [38, 74]. Механизм действия этих препаратов заключается в том, что эти препараты уменьшают степень некроза и процесса апоптоза в ишемизированном миокарде, уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование болезни и улучшают прогноз больных с ИБС. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фактора и Бета -адреноблокаторы являются основными

препаратами при лечении декомпенсации и если отсутствуют противопоказания, то необходимо назначать всем больным с ХСН. Эти группы медикаментов блокируют хроническую стимуляцию клеток путём двух активных нейрогормональных систем симпато-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) [1, 5, 6, 39, 52].

Сердечные гликозиды необходимо использовать в малых дозах, и мы больше полагаемся на их отрицательное хронотропное (особенно при мерцательной аритмии) и нейромодуляторное действие [1, 5, 6, 39, 52].

Использование других негликозидных препаратов с инотропной стимуляцией вовсе было исключено из практики на многие годы. Лишь в последнее время наблюдается большой интерес к применению ингибиторов фосфодиэстеразы в малых дозах на фоне БАБ [1, 5, 6, 39, 52].

Хирургическое лечение включает коронарное шунтирование, трансплантацию сердца и искусственный левый желудочек. Исследования в НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова показывают, что после реваскуляризации сердца объём левого желудочка уменьшается на 14%, а ФВЛЖ увеличивается на 19% (7, 8). Однако по данным Вашкелите И.В. и соавт. после АКШ в течение 1 года у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ осложнения составляют 40% (27). Другим хирургическим методом лечения является пересадка сердца. Первая пересадка сердца была произведена в декабре 1967 года в ЮАР К. Бернардом. В наши дни этот метод стал единственным средством выбора лечения больных ХСН в терминальной стадии [39]. Хотя средняя продолжительность жизни после пересадки сердца составляет 9,1 лет, реальных надежд на то, что этот вид лечения приобретёт массовое применение нет, так как имеется масса недостатков такие как: труднодоступность донора, дороговизна лечения, совместимость органа и т.д. (81, 255). Вполне понятно, что пересадка сердца на сегодняшний день является дорогой и трудоёмкой процедурой. Следовательно, возникает необходимость рассмотрения вопросов связанных с улучшением регенерации миокарда.

### 1.1.1 Регенерация сердца

Вопрос о регенерации миокарда уже много лет вызывает дискуссии среди учёных. В течение многих лет учёные считали, что кардиомиоциты, утраченные вследствие ИБС, замещаются соединительной тканью, и вопрос при лечении ИБС ставили на сохранение оставшихся жизнеспособных кардиомиоцитов (102, 138, 139, 184).

Тем не менее, в последнее время эта концепция была поставлена под сомнение. Бергман и др. в своё время изучали деление кардиомиоцитов. Они показали, что диплоидные ядра кардиомиоцитов были молодыми, обеспечивая деление кардиомиоцитов у взрослых людей. Статистика показывает, что примерно 1% кардиомиоцитов возобновляются в течение 1 года в возрасте 20 лет и 0,4% в возрасте 75 лет [154]. На основании этих данных можно полагать, что около 45% кардиомиоцитов могут быть обновлены в процессе нормальной жизнедеятельности, и только 55% кардиомиоцитов сохраняются с момента рождения [214]. Так, у женщин обновление кардиомиоцитов в возрасте 20, 60 и 100 происходит со скоростью 10%, 14% и 40% соответственно [213]. После демонстрации способности обновления взрослой ткани сердца, наличие клеток-предшественников кардиомиоцитов или, так называемые стволовые клетки сердца (СКС) в постнатальном сердце, сообщались различными группами, обладающие свойствами мультипотентности и самообновлением [152, 165, 166]. Недавние исследования показывают, что в сердце находится малое количество стволовых клеток [96, 164]. СКС определяются по поверхностным маркерам, такие как, c-Kit, Isl1 или SCA-1 и их физиологическим свойствам [96, 120, 164]. СКС, экспрессирующие тирозин-киназа рецептора c-KIT-а наиболее широко исследованные подтипы [163]. Впервые C-KIT-позитивные СКС в сердце, способные к делению симметрично и асимметрично в пробирке и способные дифференцироваться в миоциты, сосудистые гладкомышечные клетки и эндотелиальные клетки были изучены Бертлами [97]. Только что

дифференцированные кардиомиоциты обладают всеми свойствами функциональных кардиомиоцитов, которые улучшают функцию сердца после поражения миокарда [132]. Некоторые исследователи указывают на масштабную регенерацию инфаркта миокарда при трансплантации c-Kit + клеток, которые порождают и способствуют формированию новых сосудов и миокарда, в то время как другие указывают на наименьший процесс восстановления и регенерации [163]. Исследования Hatzistergos и его коллег показывают, что МСК могут стимулировать эндогенных СКС дифференцироваться в обогащённых популяциях взрослых кардиобластов экспрессирующих Nkx2-5 и тропонина I, как *in vivo* так и *in vitro* [114]. Однако клинические применения СКС ограничено из-за их малого количества и малой мощности пролиферации. Тем не менее, СКС играют ключевую роль в поддержании сердечного гомеостаза и восстановления. На сегодняшний день появилось новое направление лечения ИБС с помощью стволовых клеток [129].

### **1.1.2 Понятие о стволовой клетке**

Впервые понятие стволовые клетки появилось в 1868 в трудах немецкого учёного Эрнста Геккеля. Являясь сторонником теории эволюции Дарвина, Эрнст Геккель изучил ряд филогенетических деревьев, чтобы понять эволюцию организмов по происхождению от общего предка и назвал это “Stammbäume” (от немецкого слова стволовые деревья). Позднее в 1908 году русский учёный А.А. Максимов в процессе изучения кроветворения сделал вывод о существовании стволовых клеток. Максимов предложил термин «стволовые клетки», чтобы объяснить механизм самообновления клеток крови и с этой теорией выступил на съезде гематологов в Берлине. Именно с этого года начинается история развития в области исследований стволовых клеток [37,].

В 1953 году ученый Лерой Стивенс во время проведения исследования рака у мышей обнаруживает большие опухоли в их мошонках. Эти опухоли, известные как тератомы, содержали смеси дифференцированных и

недифференцированных клеток, в том числе волосы, кости, ткани кишечника и крови. Исследователь пришёл к выводу, что эти клетки являются плюрипотентными, то есть они могут дифференцироваться в любой вид клетки[69]..

Первые эксперименты по клиническому использованию стволовых клеток начались ещё в начале 50-х годов. Именно в это время учёным удалось доказать, что трансплантация костного мозга может спасти животных, получивших смертельную радиоактивную дозу [69].

Позднее в 1957 году врач Дональд Томас провёл первую трансплантацию костного мозга на людях. Позднее, в 1990 году он становится лауреатом Нобелевской премии за эту работу [15, 69].

Прошло достаточное время, чтобы трансплантация костного мозга вошла в практическую медицину. И только к концу 60-х годов учёным удалось получить убедительные данные об использовании костного мозга при лечении лейкозов. Именно в 60-х годах учёные Александр Фриденштейн и Иосиф Чертков внесли вклад в изучение стволовых клеток костного мозга, доказав, что главным депо стволовых клеток является костный мозг. Только потом появились данные о том, что часть из стволовых клеток поступает в кровь, а также о наличии их в других органах и тканях [9, 15, 69]..

В 1968 в Университете Миннесоты выполняют первую успешную пересадку костного мозга ребенку, страдающему от иммунного дефицита, от которого умерли другие члены его семьи. Донором для мальчика стала его родная сестра. После лечения мальчик рос полноценно до взрослого возраста.

Стволовая клетка (СК) - это недифференцированная материнская клетка, которая обладает специфической способностью самообновляться и дифференцироваться в специализированные клетки. [32, 63]. Слово потентность выражает дифференцирующий потенциал стволовой клетки, т.е. воспроизводить определённое количество разных клеток организма. В зависимости от потентности их делят на:

-тотипотентные (омнипотентные) - это те клетки, которые могут дифференцироваться во все виды клеток организма, образуя ткани, органы и системы организма [63];

-плюрипотентные - это те клетки, которые являются потомками тотипотентных и могут образовать практически все органы и ткани, кроме экстраэмбриональных (например, плаценты). Эти клетки дают начало развитию трёх зародышевых листков: эктодерма, мезодерма и энтодерма [63];

- мультипотентные - это клетки, которые дифференцируются в разные клетки в пределах одного зародышевого листка [63];

-олигопотентные - это клетки, дифференцирующиеся лишь в близкие по свойствам типы клеток, например, кроветворные клетки [63];

-унипотентные клетки, или же так называемые бластные клетки, могут дифференцироваться только в один тип клеток, из-за их незрелости они называются стволовыми. Они способны многократно самовоспроизводиться и служат долговременным источником [63].

В процессе онтогенеза организма наблюдается чрезмерное снижение мезенхимальных стволовых клеток: Например, при рождении - на 10000 клеток организма приходится 1 стволовая клетка, к 20 - 25 годам - на 100000-1, к 30 на 300000 – 350000- 1-. Уже в возрасте 50 лет в организме на 400000 – 500000 клеток приходится 1 стволовая клетка, в то время как именно в этом возрасте начинаются такие болезни как стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, атеросклероз, и т.д. [3, 63].

В определённых естественных или искусственных условиях стволовые клетки могут специализироваться (дифференцироваться). Кроме того, что СК проявляют высокую степень пластичности, они еще способны к неограниченному делению и дифференциации в различные другие клетки. [32, 42, 265]. Другой особенностью СК является их способность покидать место локации и циркулировать в крови, что доказано экспериментально с гемопоэтическими и мезенхимальными клетками СК [32,42]. Однако для

осуществления дифференцировки в другие клетки, СК, циркулирующие в крови, должны попасть в соответствующее микроокружение [25].

## **1.2 Клеточная терапия при ишемической болезни сердца**

Клеточная трансплантация стала потенциальным терапевтическим вмешательством для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Поводом для этого становится то, что клетки предшественники кардиомиоцитов имеют низкую скорость дифференциации. Второе, нужно отметить, что с возрастом количества стволовых клеток взрослого организма уменьшаются. И последнее, это адекватный доступ к сердцу [45, 72]. В последнее десятилетие исследования сосредоточились на регенерацию сердца с помощью трансплантации стволовых клеток [172] или продукты, полученные из стволовых клеток, различных источников [123], или использование биоматериалов [86], которые могут быть применены с помощью стволовых клеток для одновременной стабилизации местной матрицы миокарда [148, 180]. Клеточная терапия сердца подразумевает регенерацию кардиомиоцитов, неоваскуляризацию, а также вовлекает паракринных цитокинов которые обладают противовоспалительным и антиапоптотическим эффектом [235]. В течение последних десятилетий, стволовые клетки стали перспективными для регенеративной медицины не только из-за их способности к дифференциации кардиомиоцитов и клеток линий сосудистого образования, но также из-за их способности к активации различных факторов роста паракринным механизмом [98, 116, 204, 241].

### **1.2.1 Стволовые клетки и кардиомиоциты**

Различные типы стволовых клеток, как эмбриональных так и взрослых тканей, способны пролиферировать и продуцировать зрелые функциональные клетки. Эмбриональные стволовые клетки могут дифференцироваться практически в любой из более чем 200 существующих тканей во взрослом организме. В различных органах имеются полипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться в функциональные ткани, такие как стволовые клетки печени, нервные стволовые клетки, стволовые клетки мышц и т.д. Хотя это все еще является спорным, некоторые данные свидетельствуют о том, что



определенные взрослые стволовые клетки являются гораздо более полипотентными, чем первоначально предполагалось, и также может привести к образованию взрослых тканей [113, 265].

Кроме способности СК к дифференцировке в другие виды клеток, включая кардиомиоциты, они также способствуют ангиогенезу. Именно эти уникальные свойства СК дают надежду на широкое применение при болезнях сердца. Впервые способность собственных стволовых клеток костного мозга (СККМ) об участии в процессах репарации при повреждении тканей сердца была опубликована Orlic D. et al., (2002) [76]. Результаты именно данных исследования дали старт для продолжения исследований процессов неоваскуляризации с использованием клеточной терапии [115, 207, 186]. Уже в наше время известны молекулярные механизмы взаимодействия эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Формирование и рост эндотелиального канала, точнее, ангиогенез происходит за счёт эндотелиальных клеток в ответ на любое специфическое стимулирование. Для дальнейшего формирования сосуда подключаются преэндотелиоциты. В более поздней стадии, которая называется ангиогенезом, ведущую роль играют предшественники гладкомышечных клеток. Таким образом, придавая сосудам, эластичность и другие функции артерий участвуют в формировании коллатералей. Кроме того одним из важных факторов коронарного ангиогенеза при ИБС является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-vascular endothelial growth factor) [22, 45, 84]. Уже давно доказано, что стволовые клетки характеризуются высоким потенциалом плюрипотентной активности и помимо участия в ремоделировании тканей, они участвуют и в секреции факторов роста, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) аутокринным или паракринным образом [136, 177, 226].

Возможность получения мышечной и эндотелиальной ткани из стволовых клеток, вместе с высоким уровнем заболеваемости пациентов с сердечной недостаточностью и ограниченная эффективность лечения и отсутствия доступных органов для трансплантации сердца привёл к применению

клеточной терапии для лечения пациентов с сердечной недостаточностью, в основном, ишемического происхождения [259].

На сегодняшний день в экспериментах с целью регенерации миокарда применяется несколько видов стволовых клеток:

эмбриональные и фетальные стволовые клетки [15, 25, 63, 77, 156, 180, 245];

стволовые клетки костного мозга [41, 72, 118, 130, 160, 187, 192, 193, 198];

скелетные миобласты [141, 170, 171, 201, 212, 226, 243, 258, 259];

мезенхимальные стволовые клетки [202, 203];

стволовые клетки сердца [124, 215, 249].

Остановимся на основных типах стволовых клеток: эмбриональных стволовых клеток, кардиомиоцитов, скелетных миобластов и костномозговых стволовых клеток.

### **1.2.2 Эмбриональные стволовые клетки**

Впервые использование эмбриональных клеток эмбрионов кроликов и мышей началось в 1963 году [63]. Хотя эмбриональные стволовые клетки могут дифференцироваться и в кардиомиоциты, способствуя регенерацию миокарда, их применение было ограничено из-за их высокой иммуногенности, [161] способности к генерации опухоли [260], способности вызывать аритмию [248], трудность получения и других этических вопросов [63].

### **1.2.3 Стволовые клетки сердца (СКС)**

До недавнего времени [154] как это было с нервными клетками, учёные считали, что сердце состоит из кардинально-дифференцированных кардиомиоцитов, так как сердце млекопитающих является терминальным постмитотическим органом без возможности регенерироваться после ИМ [110, 155, 165] и, что сердечная травма вызвана постоянной потерей миокарда, сочетающейся с сердечной недостаточностью [256].

В настоящий момент источником потенциальных клеток для восстановления миокарда являются стволовые клетки сердца, которые могут

дифференцироваться на кардиомиоциты, эндотелиоциты и гладкомышечные клетки [121]. Неизвестно, действительно эти клетки присутствуют в сердце (стволовые клетки сердца) или они мигрируют от других тканей взрослого организма, таких как костный мозг [139]. Несмотря на то, что эти исследования имеют большой биологический интерес, кажется, вряд ли это будет иметь важное клиническое последствие для пациентов с инфарктом миокарда [231]. Тем не менее, возможность стимулировать миграцию и пролиферацию стволовых клеток в живом организме имеет большой терапевтический интерес. Недавние исследования на животных моделях, свидетельствуют о том, что это может быть возможным, чтобы стимулировать регенерацию сердца путем «мобилизации» этих стволовых клеток [218, 219]. В 2003 году было установлено, что трансплантация СКС может увеличить фракцию выброса ЛЖ и уменьшает зону инфаркта [122, 176].

#### **1.2.4 Стволовые клетки костного мозга**

Многочисленные исследования свидетельствуют, что пересадка клеток костного мозга, после острого инфаркта миокарда и ишемической кардиомиопатии может привести к уменьшению размера инфаркта, рубца и улучшению функции левого желудочка. Стволовые клетки костного мозга (BMSCs) могут дифференцироваться в несколько типов клеток, сердца [45, 177, 254], в том числе в кардиомиоциты и эндотелиальные клетки, которые дают старт неоангиогенезу [206]. Источником клеточной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях могут быть клетки-предшественники кроветворных, мезенхимальных, скелетных мышц, эндотелиальных и клеток сердечной мышцы [162]. Эти клетки характеризуются высоким потенциалом плюрипотентной активности и могут участвовать в ремоделирование тканей и секреции факторов роста, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) аутокринным или паракринным образом [45, 135, 226, 177]. Стволовые клетки, полученные из костного мозга, показали наибольшую способность дифференцироваться в сердце мышечных волокон или эндотелиальных клеток, способствуя тем самым ангиогенез или vasculogenesis [109, 216, 259].

Стволовые клетки костного мозга делятся на несколько типов: моноклеарные стволовые клетки, гемопоэтические клетки костного мозга [131], мезенхимальные стволовые клетки и эндотелиальные клетки-предшественники [18, 205]. После публикации Orlic et al. установлено, что большое количество стволовых клеток костного мозга могут быть дифференцированы в функциональные кардиомиоциты, СККМ были использованы в доклинических исследованиях [219]. Недавние метаанализы показывают, что использование СККМ увеличивают фракцию выброса ЛЖ в сравнении с пациентами, получавшими плацебо [94, 247]. Эндотелиальные стволовые клетки костного мозга способны внести свой вклад в неоангиогенез, отдавая регенерации миокарда [102, 216]. Системное введение этих клеток в модели инфаркта способствовало улучшению сердечной функции [216] в результате повышенного васкулогенеза в области инфаркта. Одновременно уменьшается апоптоз кардиомиоцитов и улучшается сократимость миокарда. Эндотелиальные стволовые клетки, однако не приобретают характеристики сердечной мышцы.

Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга могут дифференцироваться в мезодермальные ткани, такие как остеобласты, хондроциты, адипоциты или скелетных мышц [210]. Исследования показывают, что мезенхимальные стволовые клетки способны дифференцироваться в кардиомиоциты как *in vivo* так и *in vitro* [109, 167]. Используя животные модели миокарда, несколько групп учёных показали, что мезенхимальные стволовые клетки, введённые в рубец миокарда не только в состоянии прививаться, но и приобретают характер кардиомиоцитов и, что более важно, способствуют улучшению сердечной функции [109, 201]. МСК имеют на своей поверхности такие маркеры как: SH2, SH3, CD29, CD44, CD71, CD90, CD106, CD120a, CD124, но не имеют CD14, CD34, CD45 и CD68 [239]. Субпопуляция полипотентных мезенхимальных стволовых клеток (MAPC-multipotent adult progenitor cells) как было недавно описано, способны дифференцироваться в ткани любой из трёх зародышевых листков [222, 224].

Гемопозитические стволовые клетки (ГСК) обладают способностью дифференцироваться во все линии клеток крови *in vivo* и поддерживают кроветворение в течение всей жизни. ГСК и примитивные гемопозитические клетки отличаются от дифференцированных клеток крови по наличию у первых специфических маркеров, таких, как CD 133+ (для человеческих клеток) и c-kit и Sca-1 (у мышинных клеток). Клинический эффект CD 133+ был предложен после улучшения перфузии миокарда при введении этих клеток во время шунтирования [183]. Недавние предварительные исследования показывают, что эти клетки обладают наибольшим потенциалом приживления [209]. Кроме того, успех зависит от качества (источник клеток-предшественников) и количества клеток [195], метода (внутримышечно, внутрикоронарное) [208, 252], и типа кардиомиопатии [95, 177].

### **1.2.5 Мезенхимальные стволовые клетки**

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются мультипотентными с высоким потенциалом дифференциации и могут быть выделены из различных видов тканей, в том числе жировой ткани. Они идентифицируются на основе маркеров клеточной поверхности [205]. Кроме того МСК рассматриваются как иммуномодулирующие клетки, которые взаимодействуют с широким спектром иммунокомпетентных клеток, поскольку являются мощным ингибитором активации Т-клеток [119]. Несмотря на отсутствие четкого маркера, который определяет полную дифференциацию клеток в функциональные, способность МСК дифференцироваться в различные клоны клеток и их иммуномоделирующий эффект делает их привлекательной как терапевтический инструмент для регенерации сердца [147, 268]. После прямого введения МСК в зону инфаркта миокарда свиньи, МСК не могут дифференцироваться в кардиомиоциты, но есть свидетельства улучшения сердечной функции и снижения зоны инфаркта. Механизм этот объясняется в секреции паракринных факторов, которые вызывают ангиогенез и кардиомиогенеза [219]. С их иммуносупрессивной возможностью и способностью паракринной активации, МСК также клинически подходят для аллогенной терапии ИБС.

При клеточной терапии ИБС существует несколько методов введения стволовых клеток: внутривенное, интракоронарное и интрамиокардиальный.

*Внутривенный метод* введения стволовых клеток через венозный катетер является наиболее дешевым и малоинвазивным который не требует хирургического вмешательства или эндоскопии. Сущность этого метода заключается в особенности «homing» процесса стволовых клеток, обозначающий свойства стволовых клеток мигрировать к участку повреждения, т.е. зоне ишемии. Клиническое применение этого метода показало безопасность использования стволовых клеток внутривенным введением [268]. Недостаток этого метода заключается в малом проценте доставки клеток к органам мишени из-за захвата этих клеток в легких и других органах [250].

*Интракоронарное введение.* В настоящее время при клеточной терапии ИБС стволовые клетки в основном вводятся интракоронарно [103, 149, 173, 174, 175, 178, 181, 182, 197, 259]. Сущность этого метода заключается во введении клеточной суспензии через балонный коронарный катетер под давлением, что и способствует миграции клеток через эндотелий сосудов. Преимуществом этого метода является в максимальной гомогенной доставке стволовых клеток в миокард. Недостаток - инвазивность и риск развития эмболии.

*Интрамиокардиальное введение* осуществляется путём обкалывания миокарда во время операции на открытом сердце или трансэндокардиальное [87] с помощью специального катетера. Некоторые клинические исследования трансэндокардиального применения стволовых клеток показали достаточную эффективность этого метода [88, 145, 168, 182, 223, 234, 257]. Интраоперационное введение стволовых клеток в зону инфаркта также нашло широкое применение в практике [106, 225, 88]. Преимущество этого метода заключается в прямом введении клеток в зону инфаркта. Недостатком же является инвазивность, дороговизна и возможные осложнения, такие как различные аритмии сердца.

Таким образом, клеточная терапия даёт перспективу к повышению качества жизни больных с ИБС. Хотя и иногда результаты клинических

исследований разочаровывает своими результатами, но в перспективе клеточная терапия является весьма обнадеживающим. Клинические исследования и опыт накопленный учёными дают возможность к более широкому и безопасному использованию стволовых клеток при ИБС. Конечно же необходимо модернизация всех указанных методов клеточной терапии и дальнейшее изучение механизмов хоуминга и приживления стволовых клеток, а также комбинация лечения с лекарственными препаратами для улучшения и ускорения процесса регенерации.

### **1.3 Кинин-калликреиновая система в патогенезе ишемической болезни сердца**

ИБС - это хроническое заболевание, сопровождающееся атеросклеротическим поражением сосудов сердца с нарушением кровообращения, ведущее к кислородному голоданию миокарда. На ранних стадиях включаются компенсаторные механизмы, возмещающий недостаток кислорода миокарда. К ним относятся гипервентиляция легких, изменение реологических свойств крови, активация некоторых систем с последующим улучшением микроциркуляции [19, 45, 70].

Одним из таких систем быстрого реагирования является кинин-калликреиновая система. Кинин-калликреиновая система – сложная многоступенчатая структура состоящая из группы белков крови, играющих роль в воспалении, контроле артериального давления, коагуляции и возникновении болевых ощущений [45, 128]. Впервые эта система была открыта в 1909 году (Abelous и Bardier), когда при внутривенном введении мочи ученые обнаружили, что моча (богатая кининами) приводит к снижению артериального давления [90]. ККС состоит из группы высокомолекулярных и низкомолекулярных белков, полипептидов и набора активирующих и инактивирующих ферментов. Стоит отметить, что наиболее эффекторным механизмом обладают не сами белки, а продукты их расщепления-брадикинин и каллидин. Брадикинин образуется из высокомолекулярного кининогена (ВМК) под воздействием калликреина, а каллидин образуется из

низкомолекулярного кининогена (НМК) под воздействием плазменного калликреина. Активные кинины (брадикинин и каллидин) обладают схожим действием: участвуют в регуляции гемодинамики, микроциркуляции, тонуса бронхиол и кишечника, обменных процессов, в процессе воспаления и т.д. [61]. ВМК образуется в печени наряду с прекалликреином. НМК образуется местно во многих тканях и секретируется вместе с тканевым калликреином. На этот факт указывает исследование [266], когда при гепатэктомии или циррозе печени происходит снижение концентрации кининогена [142, 199]. Принято считать, что уменьшение концентрации кининогенов в крови свидетельствует об активации ККС. В то же время почки участвуют при элиминации кининогенов. На этот факт указывает удаление почки у крыс, при котором концентрация кининогенов увеличивается в три раза [267]. В участии элиминации кининогена почками указывает исследование метаболизма кининогенов, меченого кининогена кроликам, скорость полураспада составил одни сутки [50, 101]. Калликреины- или по другому кининогеназы, являются сериновыми протеиназами, способные образовывать кинины из их предшественников. Различают тканевую и плазменную калликреины. Тканевой калликреин расщепляет НМК, а плазменная калликреин расщепляет ВМК [112, 133, 237]. Как и многие другие ферменты плазменная калликреин образуется в печени и появляется в крови в форме профермента. Неактивный калликреин превращается в активный калликреин. Считается, что фактор Хагемана (ФХ) является центральным компонентом регуляции активности свертывающей и кининовой систем. Именно под воздействием ФХ прекалликреин превращается в калликреин [140, 217, 266]. Активный калликреин активирует кининоген в кинин. Синтез кининогена происходит в печени о чём свидетельствует уменьшение кининогена в крови после гепатэктомии или цирроза печени [50, 142, 199]. Как и многие другие белки, кининоген может переходить из интраваскулярного в экстравазальное пространство. Всему этому способствует увеличение проницаемости сосудов. Например, при ожогах содержание кининогена резко увеличивается в лимфе. Этот факт свидетельствует о



возможной активации кинина тканевой кининогеназой и перехода кинина в экстравазальное пространство и может служить источником методических ошибок при количественной характеристике активации кининогена по кининовой системе [262]. Впервые о наличии двух кининоген описал Фогт [264]. Эти субстраты получили название ВМК и НМК. Из ВМК образуется каллидин под воздействием тканевой кининогеназы и брадикинин при взаимодействии с плазменной кининогеназой или трипсином. НМК имеет сходное превращение, только в отличие о ВМК, брадикинин образуется при взаимодействии трипсина. Если принять идею о существовании единственного кининогена в форме мономерного низкомолекулярного и полимерного высокомолекулярного субстратов, то можно предположить, что низкомолекулярный кининоген, гидролизуемый плазменным прекалликреином, является резервом высокомолекулярного кининогена, гидролизуемого плазменным прекалликреином [185]. Гомазков и др. показали, что при 30-минутной ишемии миокарда наблюдается снижение кининогена-I на 30-40%. Этот факт указывает на активацию кининовой системы в первые пол часа. При этом содержание кининогена-II остаётся неизменным [20, 50].

Многоступенчатая цепь реакций активации кининов в крови сопровождается их разрушением под воздействием киназаз-группа ферментов, осуществляющего инактивацию кининов и калликреина путём разрыва их связей. Существуют специфические и неспецифические ингибиторы калликреинов. Наиболее ярким представителем ингибитора плазменного калликреина является  $\alpha$ -2 макроглобулин и по меньшей степени  $\alpha$ -1 антитрипсин [19, 35, 46]. Первой идентифицированной киназазой была карбоксипептидаза N который был выделен из белков фракции крови человека [19]. Киназные ферменты находятся в клеточных элементах крови. Находящаяся в эритроцитах киназа не проникает наружу клетки через мембрану. На этот факт указывает инактивация брадикинина гемолизированными эритроцитами при нейтральном pH [196]. Особое место в инактивации брадикинина служит легочная ткань. При однократном

прохождении через легочную циркуляцию, разрушается 80- 98% брадикинина [159, 232, 233].

Известно, что брадикинин и каллидин обладают одинаковым сходством. Действие кининов на гладкие мышцы высоко специфично, и это действие не устраняется атропином, антигистаминами и антисеротониновыми препаратами. Брадикинин возбуждает продольные мышечные волокна непосредственно действуя на мышечную клетку [188]. Введение кининов в сосудистое русло приводит к снижению артериального давления в результате снижения тонуса сосудов и увеличению ЧСС с последующим повышением минутного объёма. Внутривенное введение брадикинина людям в дозе 0,5 мкг/кг мин приводит к длительному падению артериального давления на 25-30% [20, 29, 117]. Множество работ свидетельствуют о том, что депрессорные и прессорные эффекты кининов при внутриартериальном введении имеют рефлекторную природу, оказывая действие на хемочувствительных участках головного мозга, синокаротидной зоны или рецепторов периферических нервов [190, 221, 230, 242]. Влияние кининов на центральную гемодинамику связано с изменениями, возникающими на уровне микроциркуляции. Следует отметить, что основное действие брадикинина и каллидина состоит в расширении мелких артериальных сосудов и прекапиллярных сфингтеров, в то время как венулы и поскапиллярные сфингтеры остаются неизменными. Такое действие влияет на проницаемость сосудистой стенки, что и может стать причиной возникновения отёков и воспалительных реакций [29, 60, 67, 68, 73]. Конечно же влияние кининов на тонус сосудов зависит от многих факторов такие как: доза брадикинина, способ введения, органоспецифичность, периферическое сопротивление и т.д. Например, венечные сосуды морской свинки наиболее чувствительны к брадикинину чем у крысы [100]. Одним из факторов периферического сопротивления является реологическое свойство крови. В этом важную роль играют компоненты свертывающей и фибринолитической систем крови. При повышении активности плазминогена вязкость крови уменьшается и наоборот при увеличении фибриногена увеличивается [143,

144]. Уникальность кининов заключается в том, что их активация связана с центральными компонентами систем, определяющих жидкое состояние крови-плазмином и ФХ [61]. Можно также отметить, что калликреин наряду с корреляцией жидкостного состояния крови, также участвует в тоне сосудов. Кроме кининов существуют много других факторов, такие как катехоламины, медиаторы, концентрация ионов и органические поражения сосудов участвующих в резистентности сосудов. Поэтому можно полагать, что кинины осуществляют корреляцию между факторами гемостаза и тонусом сосудов и являются одним из факторов регулирующих скорость кровотока. Нарушение функции кровообращения какого-то определённого участка приводит к местной активации ККС с последующим изменением тонуса сосудов и скорости кровотока на данном участке [19].

Кинины способны в очень малых дозах оказывать избирательное действие на кровоснабжение миокарда, при этом, расширяя коронарные сосуды увеличивают коронарное кровообращение. Внутривенное введение брадикинина также вызывает тахикардию, усиливает сердечный выброс путём повышения силы сокращения сердца [158, 190]. По данным Сардесаи миокард многих млекопитающих содержит больше кининогена чем другие органы [236]. Одна из первых работ по изменению кининов при ишемии сердца была проведена Гомазковом. Исследование было проведено на крысах. Ишемию вызвали путём перевязки левой коронарной артерии по методу Кольмана. Исследование показало, что уже через 30 минут наблюдается уменьшение концентрации прекалликреина и кининогена в крови с умеренной инактивацией ингибитора калликреина, что и свидетельствует об активации кинин-калликреиновой системы [44]. Снижение концентрации кининогена происходит за счёт его расходования о чём свидетельствует динамика изменений компонентов кинин-калликреиновой системы [19].

Имеются много работ по исследованию кининовой системы, в основном кининогена при приступах стенокардии и инфаркте миокарда. Впервые такое исследование было проведено Скутери [85]. У больных с инфарктом миокарда

снижалось уровень кининогена, с четкой корреляцией между содержанием концентрации кининогена и уровнем артериального давления [85, 244]. Позднее эти работы были подтверждены учеными Дзизинским и Куимовым [19].

Одним из других интересных работ является исследование Пита. В своей работе он изучал состояние активности компонентов кининовой системы крови, полученной из коронарного синуса после ишемии. Данные показывают, что у большинства пациентов во время или сразу же после ишемии снижается уровень прекалликреина, повышается активность калликреина и исчезает ингибитор калликреина из крови, полученной из коронарного синуса, в то время как такие же показатели этих компонентов немного больше в крови полученной из аорты. Результаты этих работ дают нам полагать о снижении уровня кининогена при ишемической болезни сердца [92, 93].

Необходимо отметить, что активация кининовой системы при ИБС может наступить первично относительно гипоксии и некрозу миокарда. Активация при этом происходит в силу каких то психоэмоциональных или других стрессов и метаболических сдвигов в миокарде. При стенокардии или инфаркте миокарда происходит выброс катехоламинов, которые способствуют активации кининовой системы и в то же время кинины действуя на надпочечники, стимулируют выделению катехоламинов [199]. Избыточное образование брадикинина может вызвать боль, нарушение микроциркуляции, что и приводит к изменению тканевого метаболизма и очаговой гипоксии миокарда. При избыточной концентрации калликреина в крови он может перейти из компенсаторно-приспособительного в патогенетический фактор, способствуя как ишемии так и некрозу миокарда. Таким образом создаётся порочный круг длительной активации кининовой системы [19, 20].

По данным некоторых ученых, активация кининовой системы повышается и при ишемии конечностей. При сдавливании плеча манжетой, уже через 5 минут снижалось содержание кининогена и повышалась активность кининов, что свидетельствует об активации кинин-калликреиновой системы.

Активация кининовой системы было взаимосвязано с такими признаками как боль и гиперемия [261].

Принимая во внимание роль кининовой системы в патогенезе ИБС, создаётся необходимость об управлении и коорекции кининовой системы. При высоком уровне ингибиторов кининов необходимо поддержать активацию брадикинина, а при высокой продукции кининов необходимо применить блокаторы кинин-калликреиновой системы. Наиболее распространёнными ингибиторами калликреина для применения в клинической практике получили трасилол, контрикал и галидол. [19].

#### **1.4 Система гемостаза в патогенетических особенностях ишемической болезни сердца**

Другой важнейшей системой при развитии ИБС является система гемостаза. Гемостаз- совокупность физиологических процессов, направленных на предупреждение и остановку кровотечения, а так же поддержание жидкого сосотояния крови [16,59]. По скольку при повреждениях организм может лишиться крови, природа создала свертывающую систему. Свертывающая система состоит из нескольких компонентов:

- свертывающая система отвечает за процесс коагуляции;
- противосвертывающая система-процессы, противостоящие свертыванию, основными факторами которого являются антитромбин III, гепарин или антитромбин II;
- фибринолитическая система отвечает за процессы растворения фибрина

В нормальном состоянии все эти компоненты находятся в состоянии равновесия и дают беспрепятсвенно крови циркулировать по сосудистой системе. При нарушении одной из этих компонентов начинается тромбообразование, либо кроточивость [16, 59].

Имеется два вида механизма свертывания: сосудисто-тромбоцитарный (или первичный) и ферментативно-коагуляционный (вторичный). При сосудисто-тромбоцитарном виде склеивание тромбоцитов с фибриногеном происходит вслед за спазмом повреждённого сосуда, далее происходит

склеивание тромбоцитов с колагеновыми волокнами стенок сосудов и с белками эндотелиоцитов. Образованный тромбоцитами конгломерат, уплотняясь, образует пробку, закрывающую дефекты сосудов. Из тромбоцитов освобождаются тромбоцитарные факторы, которые активируют клетки крови и других факторов свертывания, вслед за которым на основе тромбоцитарной пробки образуется фибриновый сгусток. В результате задержки форменных элементов крови в фибриновой сети образуется сгусток крови [36, 80].

Далее начинается ферментативно-коагуляционное свертывание. В этом процессе участвуют плазменные факторы (таблица 1).

**Таблица 1.1.- Плазменные факторы свертывания крови**

<b>Фактор:</b>	<b>Название фактора</b>	<b>Свойства и функции</b>
I	Фибриноген	Белок-гликопротеид, который вырабатывается парейхиматозными клетками печени, превращается под влиянием тромбина в фибрин.
II	Протромбин	Белок-гликопротеид, неактивная форма фермента тромбина, синтезируется в печени при участии витамина К.
III	Тромбопластин	Липопротеид (протеолитический фермент), участвующий в местном гемостазе, при контакте с плазменными факторами (VII и Ca) способен активировать фактор X (внешний путь формирования протромбиназы). Проще говоря: превращает протромбин в тромбин.
IV	Кальций	Потенцирует большинство факторов свертывания крови - участвует в активации протромбиназы и образовании тромбина, в процессе свертывания не расходуется.
V	Проакцелерин	Ас-глобулин, образуется в печени, необходим для образования протромбиназы.
VI	Акцелерин	Потенцирует превращение протромбина в тромбин.
VII	Проконвертин	Синтезируется в печени при участии витамина К, в активной форме вместе с факторами III и IV активирует фактор X.
VIII	Антигемофильный глобулин А	Сложный гликопротеид, место синтеза точно не установлено, активирует образование тромбопластина.
IX	Антигемофильный глобулин В (Фактор Кристмаса)	Бета-глобулин, образуется в печени, участвует в образовании тромбина.

Продолжение таблицы 1.1

X	Тромботропин (Фактор Стюарта-Прауэра)	Гликопротеид, вырабатывается в печени, участвует в образовании тромбина.
I	Предшественник плазменного тромбопластина (Фактор Розенталя)	Гликопротеид, активирует фактор X.
XII	Фактор контактной активации (Фактор Хагемана)	Активатор пусковой реакции свертывания крови и кининовой системы, начинает и локализует тромбообразование.
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	Фибриназа, стабилизирует фибрин в присутствии кальция, катализирует трансаминирование фибрина, переводит нестабильный фибрин в стабильный.
Фактор Флетчера		Плазменный прекалликреин, активирует факторы VII, IX, переводит кининоген в кинин.
Фактор Фитцджеральда		Кининоген, в активной форме (кинин) активирует фактор XI.
Фактор Виллебранда		Компонент фактора VIII, вырабатывается в эндотелии, в кровотоке, соединяясь с коагуляционной частью, образует полноценный фактор VIII (антигемофильный глобулин А).

Существуют внешний и внутренний пути свёртывания крови в зависимости от пусковых механизмов. При обоих механизмах свертывание начинается на мембранах повреждённых клеток. При первом механизме, тканевой тромбопластин поступает в кровь из клеток поврежденных сосудов. При внутреннем механизме сигнал приходит от активированных тромбоцитов. Весь процесс активации факторов свертывания, включая превращение протромбина в тромбин, который преобразует фибриноген в фибрин, проходит при обязательном участии ионов кальция в частности. Далее запускается механизм фибринолиза, который направлен на растворение образовавшегося фибрина. фибриногена, а также расщепление V, VIII и XII факторов с участием основного фермента фибринолизина [16, 59, 80].

Доказано, что риск развития ИБС прямо связан с уровнем таких факторов свертывания как фибриноген, фактор VII, VIII и фактором Виллебранда (ФВ) [194, 228]. Фактор Виллебранда синтезируется эндотелиальными клетками. ФВ циркулируется в крови в комплексе с фактором VIII. ФВ может связываться с

колагеном и со специфическими факторами на поверхности тромбоцитов, который в итоге приводит к образованию тромбоцитарного сгустка. При ИБС происходит активация тромбоцитов. Это подтверждается повышением уровня тромбаксана А в крови со стенокардией. При повреждении сосуда нарушается и образование факторов, ингибирующих адгезию и агрегацию тромбоцитов [61, 71, 75, 127]. Тромбообразование при ИБС зависит не только от активации свертывающего потенциала, но и от снижения фибринолитической системы. При ИБС повышается уровень ингибитора тканевого плазминогена, снижается активатор плазминогена, повышается фибриноген, снижается антитромбин III, повышение уровня IV фактора тромбоцитов [49, 71, 127, 185].

Немаловажную роль в патогенезе ИБС играет состояние сосудистой стенки. Сосудистый эндотелий выделяет NO который помимо вазодилиатирующей функции выполняет и такие функции как ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов [58]. Имеется много работ, подтверждающие роль нарушения эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно сосудистых заболеваний [23, 33, 105, 253].

Другим важным фактором в развитии ИБС является гиперлипидемия, которая характеризуется повышением в крови липопротеидов. В конечном итоге гиперлипидемия приводит к атеросклерозу сосудов с последующим нарушением кровообращения. Нарушение кровообращения и гиперлипидемия в последующем приводят к ацидозу, повышению уровня калия в межклеточном пространстве и снижению уровня простаглицлина и создаются условия для образования тромбаксана и адгезии тромбоцитов [24].

Таким образом, состояние гемореологии играет ведущую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в развитии ИБС [75]. В связи с этим создаётся необходимость для коррекции факторов свертывания крови. На сегодняшний день использование ингибиторов рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов окажутся первыми представителями нового класса лекарств, направленных



против адгезивных молекул тромбоцитов [55]. Несмотря на новые направления антитромбоцитарной терапии, наиболее эффективным препаратом на сегодняшний день остаётся аспирин, механизм действия которого связан с блокадой циклооксигеназы тромбоцитов [103]. Исследование американских (Henrekens С.) и британских (Doll R.) учёных доказали, что аспирин снижает частоту возникновения нефатального инфаркта миокарда [146].

Другим эффективным препаратом является гепарин. Гепарин ингибирует образование тромбина при участии кофактора-антитромбин III. Гепарин показал эффективность как антитромботический препарат при приступах стенокардии и инфаркте миокарда [83, 251, 103].

## Глава 2. Материал и методы исследования

### 2.1 Клиническая характеристика больных

В данное исследование были включены 116 больных с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом, стенокардией 2-4 функционального класса, которым проводилась трансплантация аутологичных стволовых клеток-предшественников (CD 133+). Все больные были распределены на две группы: 1-я группа - получившие клеточную терапию и 2-я группа - обследованные на состояние ККС и гемореологию (таблица 2.5). Первую группу составили 15 пациентов. Среди пациентов данной группы преобладали лица мужского пола – 14 (93,4%) пациентов, и только 1 (6,6%) пациентка 53-х лет. Среди пациентов мужского пола продолжительность ИБС в среднем составила  $4,8 \pm 0,6$  года, у пациентки данный показатель составил 5,2 года. Возрастной диапазон среди больных первой группы варьировал от 40 до 75 лет, при среднем показателе –  $57,1 \pm 14,5$  лет. Вторую группу составил 101 пациент. В этой группе также преобладали мужчины - 75 человек (75%), женщин в данной группе было 26 (25%) человек. Возрастной диапазон среди больных второй группы варьировал от 41 до 76 лет, при среднем показателе –  $60,2 \pm 15,5$  лет. Продолжительность ИБС в среднем составила  $4,3 \pm 0,6$  года. В качестве контроля ко второй группе выбрали 20 практически здоровых людей.

Диагноз ИБС, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения 2-4 функциональных классов был определён при изучении клинических проявлений патологии, анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Всем больным первой группы до процедуры клеточной терапии выполняли клиническое обследование, которое включало сбор анамнеза, физикальное обследование, стандартные лабораторные методы, коронарографию, электрокардиографию, пробу с физической нагрузкой, трансторакальную эхокардиографию и сцинтиграфию миокарда. Пациентам второй группы проводили те же исследования, включая исследование

показателей ККС крови, кроме сцинтиграфии миокарда и ангиографии сосудов сердца (таблица 2.1)

**Таблица 2.1.- Клиническая характеристика больных**

Показатель	1-я группа		2-я группа		P	
	ИБС (N=15)		ИБС (N=101)			
	абс.	абс. %	абс.	%		
Средний возраст (годы)	57,1±14.5		60,2±15.5		>0,05*	
Средняя длительность анамнеза (лет)	4.8±0,6		4.3±0.6		>0,05*	
Мужчины	14	93.4	75	75	>0,05	
Женщины	1	6.6	26	25	>0,05	
Фибрилляция ЛЖ	1	6.6	0	0	>0,05	
Недостаточность кровообращения I-ст.	2	13.3	25	25	>0,05	
	II-ст.	7	46.6	50	50	>0,05
Количество ИМ в анамнезе	15	100	101	100	>0,05	
Постинфарктный кардиосклероз	15	100	101	100	>0,05	
Стенокардия напряжения:	IФК	-	-	-	-	
	II ФК	5	33.33	40	39,6	>0,05
	III ФК	9	60.0	61	60,3	>0,05
	IV ФК	1	6,66			

*Примечание: p-статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера, \*по критерию Манна-Уитни)*

Сроки перенесенного инфаркта миокарда у пациентов составляли от полугода до 8 лет, при этом на электрокардиограммах определялись рубцовые изменения. У одного больного 1-й группы с ишемической болезнью сердца была диагностирована постинфарктная аневризма левого желудочка. У 9 пациентов наблюдалась стенокардия III функционального класса (согласно классификации канадской ассоциации кардиологов - СС8). Во 2-й группе у 75 пациентов наблюдалось НК I-II степени (по NYHA). В 1-й группе только у 9-и пациентов (таблица 2.1).

В первой группе по данным Эхо-КГ средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка составила  $50 \pm 9\%$  мл (в диапазоне от 45 до 62% мл) в группе больных ИБС. Среди больных 1-й группы средний показатель конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка равнялся  $114 \pm 22$  мл (в диапазоне от 55 до 436 мл), а средний показатель конечного систолического объема (КСО) левого желудочка составил  $75 \pm 13$  мл (в диапазоне от 61 до 115 мл). Среди пациентов второй группы фракция выброса в среднем составила  $50 \pm 2,2\%$ .

У 1-й группы атеросклероз коронарных сосудов был установлен в результате проведения коронарографии. Поражение только одного сосуда было обнаружено у 1 пациента с ИБС, поражение двух сосудов было установлено у 2 больных, поражение более 2-х сосудов выявлено у 13 больных. В таблице 2.2 приведены данные о расположении и степени тяжести стеноза коронарных сосудов у пациентов с ИБС.

**Таблица 2.2.- Показатель атеросклероза коронарных артерий**

Показатель	ИБС (N=116)	
	абс	%
Однососудистое	1	6,66
Двухсосудистое	2	13,33
Многососудистое	13	86,66

Во всех случаях пациентам 1-й группы до проведения хирургического вмешательства назначалось консервативное лечение с индивидуальным подходом в различных комбинациях. Показаниями к проведению хирургического вмешательства являлись такие факторы, как: прогрессирование патологии, слабая толерантность к физической нагрузке, несмотря на прием лекарственных препаратов в достаточной дозировке, и других осложнений [15].

Для **включения** пациентов в исследование были установлены следующие критерии:

1. Наличие ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Стенокардия напряжения II-IV функционального класса (согласно классификации CCS) [15].
2. Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологического общества (NYHA) [15].
3. Наличие ишемических участков миокарда с признаками жизнеспособности, определяемые при ЭХО-кардиографическом исследовании, перфузии миокарда [15].
4. Невыполнимость реваскуляризации инфарктной зоны [15].
5. Добровольное согласие больного (с письменным оформлением) [15].

Критериями **исключения** больного из исследования являлись:

1. Острый инфаркт миокарда [15].
2. Наличие ХПН (с уровнем креатинина в плазме крови свыше 2,5 мг/дл) [15].
3. Наличие печеночной недостаточности (при двукратном и более превышении верхнего уровня нормальных величин показателей АЛТ и АСТ) [15].
4. Наличие новообразований в анамнезе в течение последних 5 лет.

Сопутствующие заболевания имелись у 79 пациентов. Гипертоническая болезнь имелаась у 43 наблюдаемых, сахарный диабет у 15 наблюдаемых,

холецистопанкреатит у 6 наблюдаемых. Атеросклероз аорты и сосудов головного мозга у 15 наблюдаемых (таблица 2.3).

**Таблица 2.3.- Сопутствующие заболевания пациентов**

Заболевания	Количество наблюдений	
	Абс.	%
Гипертоническая болезнь I-III ст.	43	37
Сахарный диабет II типа	15	12,93
Холецистопанкреатит	6	5,17
Атеросклероз аорты и сосудов головного мозга	15	12,93

Все больные 1-й группы перед получением клеточной терапии прошли сцинтиграфию в покое и нагрузке (таблица 2.5). Для этого применили РФП – Tc99m МИБИ. Стволовые клетки в количестве  $0,8-1,2 \times 10^6$  в 5 мл физиологического раствора (таблица 2.4). Суспензия со стволовыми клетками вводилась в правую коронарную артерию (ПКА) и левую коронарную артерию (ЛКА) (таблица 2.4) в зависимости от поражения сосудов и миокарда на основании данных коронарографии и сцинтиграфии.

**Таблица 2.4.- В данной таблице приведены год рождения, диагноз, пути введения стволовых клеток и количества стволовых клеток**

№ пациента	Год рождения	Диагноз	Путь введения	Кол. клеток $\times 10^4$
1	1961	И.М.	ЛКА	60
2	1944	И.М.	ЛКА	52
3	1951	И.М.	ЛКА	116
4	1950	И.М.	ЛКА	72
5	1947	И.М.	ЛКА	80
6	1948	И.М.	ЛКА	116
7	1953	И.М.	ПКА	76
8	1966	И.М.	ЛКА	68

Пациенты 2-й группы исследовались на состояние показателей ККС, т.е. калликреина (КК), прекалликреина (ПКК) и ингибиторных ёмкостей КК-А-1 антитрипсина и А-1 макроглобулина, а также показателей свертывающей системы и фибринолитической активности крови (таблица 2.5) [20]. При комплексной терапии наблюдаемых больных наряду с традиционными лекарственными средствами (блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов, противоаритмические препараты, нитровазодилататоры, гепарин и т.д.), применялись такие препараты, как: Вазонат (с целью кардиопротекции), Контрикал (для коррекции нарушений со стороны калликреин-кининовой системы) [61] и Карнилев (с целью нормализации белкового и жирового обмена). Контрикал (фирмы Гедеон Рихтер) применялся внутривенно медленно по 2,0 мл на протяжении 10-12 дней [20, 61]. Вазонат применяли по 5 мл в/в в течение 3 недель. Препарат Карнилев (Левокарнитин) назначали по 200 мг/кг/сут в 4 приёма в течение 10 дней.

**Таблица 2.5.- Объём выполненных исследований**

<b>Виды исследований</b>	<b>1-я группа (n=15)</b>	<b>2-я группа (n=101)</b>	<b>Контрольная группа (n=20)</b>
Исследование ККС крови у больных ИБС	-	101	20
Исследование свёртывающей системы крови у больных ИБС	-	101	20
Исследование фибринолитической активности крови больных ИБС	-	101	20
ЭхоКГ	11	101	-
Сцинтиграфия	11	-	-
ВЭМ	11	101	-

## **2.2 Электрокардиографические методы**

Электрокардиографическое исследование проводилось до и после хирургического вмешательства с помощью 6/12 канального электрокардиографа CARDIO SMART (Германия). Электрокардиография выполнялась по традиционной методике. На электрокардиограммах изучались: характер сердечного ритма, положение ЭОС, длительность зубца Р, длительность сегмента PQ, интервала QRS, сегмента RS-T, наличие признаков гипертрофии левого желудочка (определялись согласно критериям Соколова-Лайона). Также исследовались показатели атриовентрикулярной- и внутрижелудочковой проводимости.

## **2.3 Проба с физической нагрузкой на тредмиле**

ЭКГ проба с дозированной физической нагрузкой (тредмил тест) проводилась с помощью стресс-системы «Burdic Quest» (США) с программой проведения нагрузочных стресс-тестов по протоколу Bruce. Регистрация ЭКГ проводится в 12 отведениях (модифицированные отведения Mason-Likar) в утреннее время (предварительно отменялся прием антиангинальных средств) до хирургического вмешательства и на момент выписки больного из стационара. Изучались показатели толерантности к физическим нагрузкам, продолжительность стресс-тестов, а также ЭКГ-признаки ишемических расстройств.

## **2.4 Эхокардиографическое исследование**

Трансторакальная эхокардиография проводилась с помощью специального оборудования фирмы Toshiba Justvision-200 (производство Япония) и датчика S4. ЭхоКГ выполнялась у больных до и после хирургического вмешательства.

Данный метод исследования выполнялся в стандартных позициях. Из парастернальной позиции длинной оси. Из парастернальной позиции по короткой оси - на уровне митрального клапана и по короткой оси левого желудочка на уровне папиллярных мышц. При апикальном доступе исследовались следующие позиции – апикальная четырехкамерная позиция, пяти и двухкамерная позиции.



Изучались размеры и объём левого желудочка на момент окончания систолической и диастолической фаз. Данное исследование проводилось по Тейхольцу в стандартных точках. Показатели фракции выброса левого желудочка определялись по Симпсону, для этого исследование проводилось из апикального доступа в 4-х камерной проекции. В данных точках также изучались показатели конечно-диастолического (КДО ЛЖ, мл) и конечно-систолического объёмов левого желудочка (КСО ЛЖ, мл). Для этого применялся специальный метод расчёта «площадь-длина» или метод дисков (модифицированный метод Симпсона).

При интерпретации полученной эхокардиограммы оценивалось состояние местной сократимости, фракция сердечного выброса, размеры и объём желудочков на момент окончания систолы и диастолы, ЭКГ-признаки аневризмы и тромбообразования в полости ЛЖ, индекс расстройств местной сократимости ЛЖ.

Согласно данным Американского общества специалистов в области эхокардиографии (ASE) полость левого желудочка подразделяется на 6 зон в зависимости от их кровоснабжения основными венечными сосудами: 1) передняя межжелудочковая ветвь левой венечной артерии (ЛВА) кровоснабжает переднюю и переднесептальную зоны, 2) правая венечная артерия кровоснабжает заднюю и заднесептальную зоны, 3) огибающая ветвь ЛВА кровоснабжает передне- и заднебоковую зоны.

С помощью ЭхоКГ проводились визуальные исследования в М- и В-режимах митрального и аортального клапанов, характера гемодинамики сердца с использованием импульсного и постоянно-волнового доплера. Состояние гемодинамики в легочных венах изучалось с использованием импульсного доплера: базовая линия располагалась примерно в 10 мм от места вхождения легочных вен в левое предсердие. Изучали состояние и скорость кровотока. Двухфазный систолический поток оценивался путём исследования скорости первой систолической волны, которая на 15% превосходила максимальную

систолическую скорость. Кроме того, исследовали отношение наибольшей скорости на вершине систолического и диастолического сокращений.

## **2.5 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография левого желудочка с метоксиизобутилизонитрил меченного Tc-99m**

Сцинтиграфия (ОФЭКТ) была выполнена на базе НИИ гастроэнтерологии 15 пациентам. Во всех случаях у наблюдаемых нами больных с помощью велоэргометра применялись ступенчатые нагрузки по традиционной методике. Тесты с дозированной физической нагрузкой проводились с помощью велоэргометра «RAM-770» и с использованием 12-канального электрокардиографа «CARDIO SMART» (производство Германия). Перед проведением данной пробы выполнялось ЭКГ-исследование в 12 стандартных отведениях, а во время пробы ЭКГ-исследование проводилось каждый раз после очередного нагрузочного этапа, а также в конце проведения пробы и на этапе восстановления. Нагрузочные тесты применялись по нарастающей ступенчатой схеме - с 25 Вт на начальном этапе и с повышением через каждые 3 минуты нагрузки ещё на 25 Вт (6, 7, 8).

Причинами для остановки проведения данного теста являлись: предельное повышение ЧСС, возникновение болевого приступа в области сердца, ЭКГ-признаки - повышение или снижение сегмента ST на 2 мм и выше, учащение случаев желудочковой экстрасистолии, повышение артериального давления более 230/130 мм.рт.ст. либо его уменьшение на 20 мм.рт.ст., значительное затруднение дыхания, появление головокружения, выраженная усталость, а также нежелание самого пациента в дальнейшем проведении теста.

Введение Tc99m- метоксиизобутилизонитрил (МИБИ) применялось при максимальном повышении физической нагрузки, активностью 8-10 мКи, а также в состоянии покоя (20-25 мКи). Препарат вводился в/в, болюсно. После проведения теста через каждые 3-4 часа проводились повторные исследования. Начальное исследование выполнялось спустя 40 мин. после введения Tc99m-МИБИ.

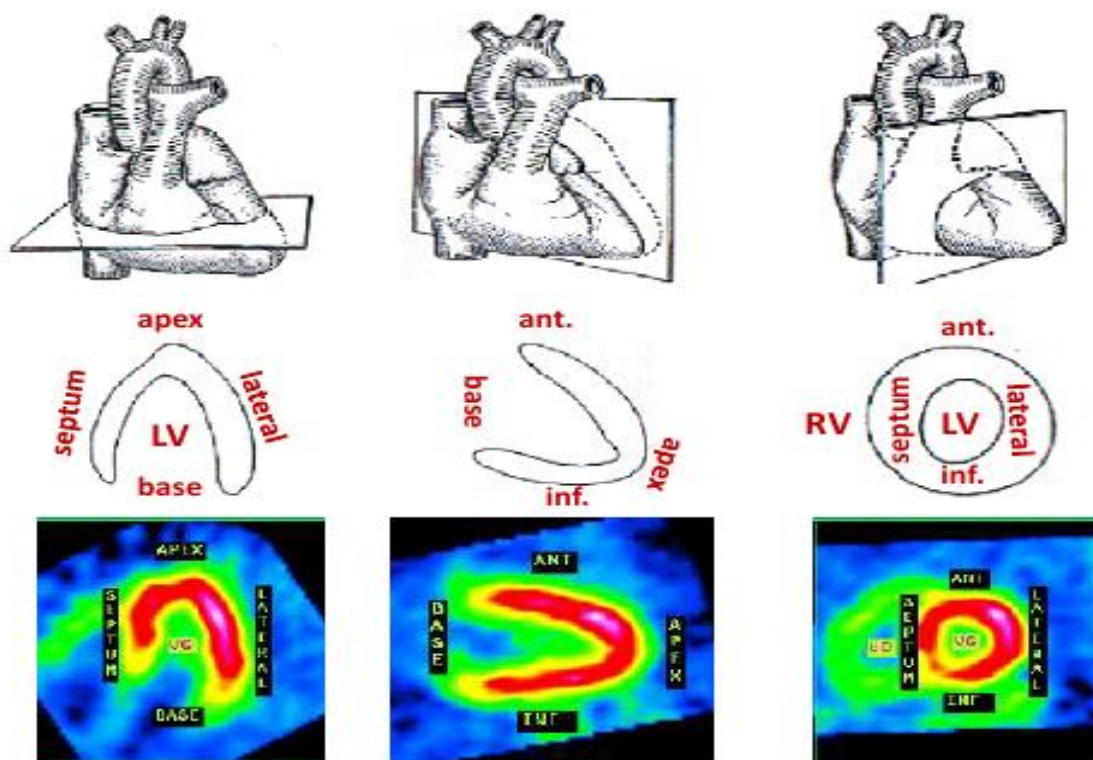
После введения вышеуказанного радиофармпрепарата анализировали его распределение в миокарде с помощью двух детекторной цифровой гамма-камеры с изменяемым углом для томографического исследования «Nucline DH-V Spirit» фирмы Mediso Medical Imaging Systems (Венгрия). Данное оборудование было подключено к компьютеру «Pegasys», также применялся коллиматор версии исполнения HR - высокое разрешение. Проведение скintiграфического исследования выполнялось в 32 проекциях, при этом в каждой проекции длительность экспозиции составляла 30 секунд. Полученные изображения у больного регистрировались с сопоставлением записи на ЭКГ по R-зубцу – в итоге на каждую проекцию приходилось по 30 сердечных циклов, при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора в 20%, а сегментация периода R-R приходилась на 8 кадров.

Цифровой анализ скintiграфических снимков, реконструкцию срезов левого желудочка осуществляли с помощью стандартной томографической программы Auto SPECT-plus, которая позволяет произвести обратное проецирование выделенных проекций путём их математической обработки (с помощью преобразования Фурье начальных проекций, с применением фильтра Баттерворта и др.). В результате образовывались томографические срезы, толщина которых составляла 6,4 мм.

Срезы левого желудочка выполнялись в поперечной проекции, во фронтальной проекции и в сагиттальной проекции. С помощью специальной программы, производящей полную реконструкцию, осуществлялась реориентация сформированных срезов, для этого сердце разворачивали таким образом, чтобы его верхушка находилась в верхней точке, а латеральная его стенка отображалась с правой стороны, МЖП при этом располагалась в левой части. В итоге образовывались срезы по короткой, длинной вертикальной и длинной горизонтальной осям левого желудочка.

Для проведения визуального анализа сопоставлялись данные изображения, полученные в покое и после физической нагрузки. Изучалось распределение активности сердечной мышцы по отделам левого желудочка.

Расположение участков с малым распределением радиофармпрепарата определяли с учётом 3-х основных сегментов миокарда левого желудочка: передне-перегородочный сегмент, ниже-перегородочный сегмент сердца и область его верхушки (рисунок 2.1.).



**Рисунок 2.1.- Схема расположения сегментов миокарда ЛЖ**

Полученные при сцинтиграфии изображения подвергались полуколичественной обработке путём их полярного картирования, так называемый «бычий глаз», с помощью специальной программы "Autoquant». Все срезы, сформированные по короткой оси левого желудочка, отображались в виде кругов, начиная от верхушки сердца, и далее к основанию желудочка. Срезы, располагающиеся около основания левого желудочка по короткой оси, при картировании выглядели в виде наружного кольца «бычьего глаза». Другие срезы, расположенные подальше и вплоть до верхушки сердца, при картировании располагались кругами, идущими от наружного кольца «бычьего глаза» к его середине. Середину образовавшейся полярной диаграммы формируют показатели срезов, выполненных по длинной оси левого желудочка

в секторальной зоне  $60^\circ$  по обе стороны от верхушки сердца. При каждом получении полярной диаграммы производилась автоматическая разбивка миокарда левого желудочка на 20 сегментов (рисунок 2.2).



**Рисунок 2.2.- Схема диаграммы сердца**

В ходе проведения визуального анализа полученных срезов определялись участки с малым распределением радиофармпрепарата либо с полным его отсутствием. Перфузионные расстройства устанавливались при выявлении участков с малой аккумуляцией РФП как минимум на 4 срезах, полученных из двух проекций. При изучении полярных диаграмм, на которых сердечная мышца левого желудочка распределялась на 20 сегментов, автоматически определялся сегмент с максимальным накоплением РФП, относительно которого проводилась нормализация остальных сегментов. Участок миокарда считался патологически измененным при снижении аккумуляции радиофармпрепарата относительно среднего значения нормы для данной области более чем на 2 стандартных отклонения. Степень тяжести перфузионных нарушений оценивалась по пятибалльной шкале: 0 – показатели соответствуют норме, 1 – наличие незначительных перфузионных расстройств, 2 – наличие умеренных перфузионных расстройств, 3 – перфузионные расстройства средней выраженности, 4 – наличие значительных перфузионных расстройств.

Участки сердечной мышцы с обратимыми либо частично обратимыми перфузионными расстройствами на первых сцинтиграммах, полученных после нагрузки, были представлены в виде зон с малой аккумуляцией радиофармпрепарата, при этом на сцинтиграммах, полученных в покое, отмечалось полное или частичное восстановление нормальной перфузии. Данные зоны соответствовали ишемическим участкам сердечной мышцы.

Участки сердечной мышцы с необратимыми перфузионными расстройствами одинаково были представлены в виде зон с малой аккумуляцией радиофармпрепарата на сцинтиграммах, полученных как в состоянии покоя, так и после нагрузки. Данные зоны соответствовали участкам с очагово-рубцовыми изменениями в сердечной мышце.

При оценке жизнеспособности участков сердечной мышцы использовались следующие признаки: а) участки с полностью обратимыми перфузионными расстройствами, б) участки с частично обратимыми перфузионными расстройствами, в покое данные нарушения оценивались не более 2 баллов, в) участки с необратимыми перфузионными расстройствами, оценка которых составляла более, чем 2 балла.

## **2.6 Селективная коронароангиография**

Во всех случаях больным до проведения хирургического вмешательства выполнялась селективная коронарография с использованием ангиографической системы японского производства «Toshiba Infinix». Коронарография проводилась под местным обезболиванием (20 мл 0,5% раствора новокаина) по методике Джадкинса, при котором вводятся специальные катетеры через место пункции бедренной артерии по Сельдингеру. Для контрастирования использовался препарат «Омнипак».

Для исследования левой венечной артерии коронарография проводилась в переднезадней, левой и правой кривой и боковой проекциях. Для исследования правой венечной артерии коронарография проводилась в левой и правой кривой, боковой и переднезадней проекциях. Общее число проекций как для левой венечной артерии, так и для правой во многом зависело от полученных

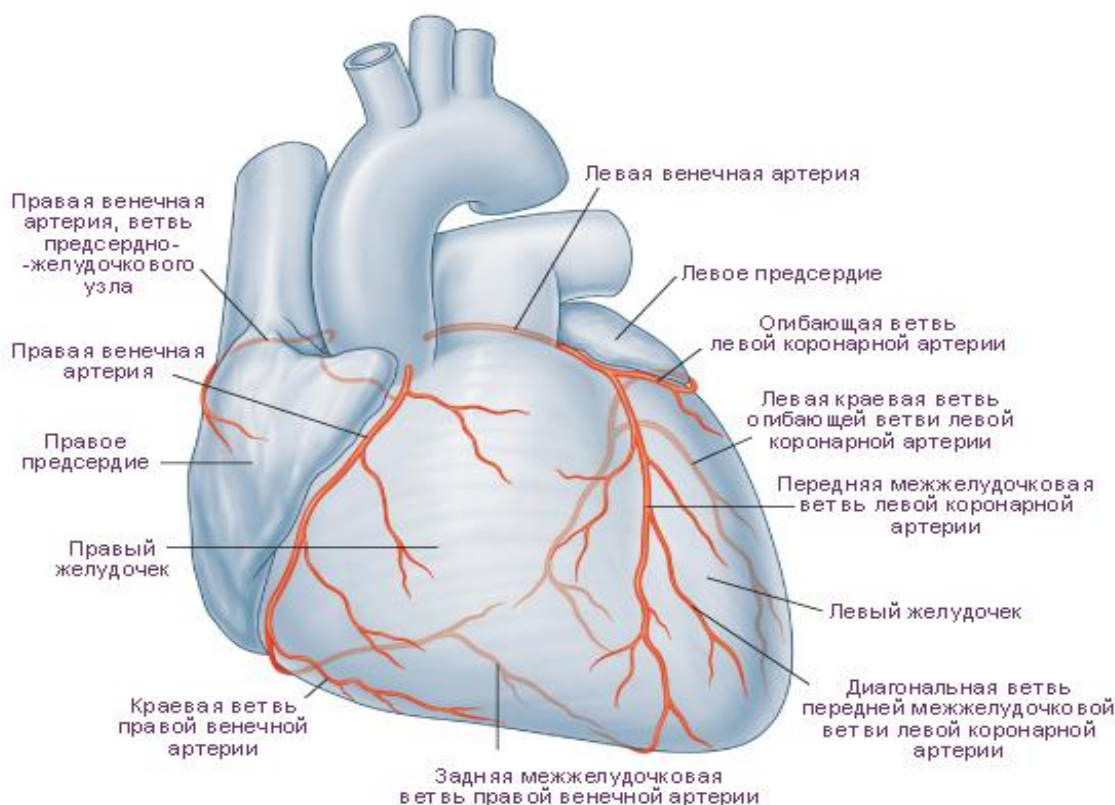
информативных данных, при недостаточности информации исследование выполнялось в дополнительных проекциях. Диагностический препарат Омнипак вводился со скоростью 1-3 мл/сек в автоматическом режиме либо вручную по 6-8 мл на каждую серию.

Исследование ангиограмм проводилось с помощью ангиографической системы "Infinix" с сохранением полученных изображений в памяти компьютера. Данная ангиографическая система позволяет увеличить сегмент венечной артерии с проведением ангиометрического исследования.

Выраженность патологических изменений со стороны коронарных сосудов определяли согласно классификации атеросклеротических изменений венечных артерий по Петросян-Зингерману (1974):

- 0 степень - отсутствие патологических изменений (норма);
- 1 степень – уменьшение просвета сосуда до 50%;
- 2 степень - уменьшение просвета сосуда до 75%;
- 3 степень - уменьшение просвета сосуда более чем на 75%;
- 4 степень - полное закрытие просвета сосуда.

С точки зрения гемодинамики наиболее существенным считалось уменьшение просвета венечной артерии на 75% и уменьшение просвета ствола левой венечной артерии на 50% от нормы. Состояние дистальных сосудов оценивалось по трехбалльной системе: 1 балл - свободная проходимость дистального сосуда (без гемодинамически значимого сужения просвета сосуда); 2 балла – патологические изменения со стороны дистальных сосудов, находящихся в одном бассейне, при этом сосуды в других бассейнах без патологических изменений; 3 балла – уменьшение просвета сосуда на 75% с сохранением кровотока на дистальных сосудах; 4-балла полное закрытие просвета дистальных сосудов с прекращением кровотока в вышеназванных сосудах. Анатомическое расположение левой и правой венечных артерий приведено на рисунке 2.3.



**Рисунок 2.3.- Анатомия КА: а - левой и б - правой, в правой и левой передних косых проекциях**

### **2.7 Лабораторные методы исследования**

При лабораторной диагностике у больных изучались следующие показатели:

- общий анализ крови с определением уровня гемоглобина в крови, количества эритроцитов и лейкоцитарных клеток, показателя гематокрита, количества тромбоцитов, СОЭ,
- биохимический анализ крови,
- состояние свертывающей системы крови,
- компоненты кинин-калликреиновой системы крови,
- продукты перекисного окисления липидов

### **2.8 Метод выделения и получения аутологичных клеток-предшественников CD 133+**

1. Первичное выделение пула клеток в градиенте плотности ( $d = 1,077$ ).



2. Фиксация магнитных меток с применением микросфер CD 133 MicroBeads .
3. Сепарация с использованием колонки очистки MS Column.
4. Дифференциация высокоочищенных CD133 + клеток-предшественников.

## 2.9 Оборудование для выделения и получения клеток-предшественников CD 133+

### Комплектация на базе стартового набора MidiMACS:

- Комплект стартового набора MidiMACS, в который входит разделитель MidiMACS и полифункциональная система MACS MultiStand
- Разделительные колонки очистки MS Separation Columns
- Разделительные колонки очистки LS + Separation Columns
- Магнитные микросферы для выделения CD 133
- Фильтры предварительной очистки Pre - Separation Filters

### 2.10 Принцип магнитного разделения клеток

Способ магнитного разделения клеток, проводимого с помощью технологии MACS (рисунок 2.4), заключается в применении микросфер, разделительных колонок и различных сепараторов. В составе используемых микросфер, которые представляют суперпарамагнитные частицы, содержатся высокоспецифичные моноклональные антитела. Микросферы применяются для нанесения магнитной метки на искомые клетки. Их диаметр составляет около 50 нм, т.е. они практически не визуализируются при наблюдении под световым микроскопом, и являются неинвазивными для клеток. Так как размер данных частиц очень незначительный, для фиксации клеток с магнитной меткой следует использовать магнитное поле с высокой градиентностью.

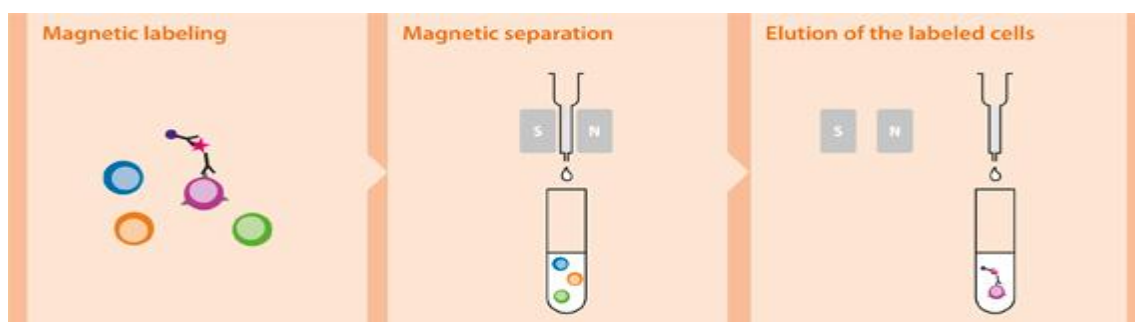


Рисунок 2.4.- Принцип магнитной сепарации клеток

Методика очистки с помощью колонок была изобретена специально с целью достижения высокоинтенсивного магнитного поля, в тоже время обеспечиваются необходимые условия для поддержания жизнеспособности клеток и сохранения их функциональных способностей. Клеточный разделитель MACS и матрица колонки MACS Columns образуют магнитное поле, в котором представляется возможной клеточная сепарация, при этом участвует небольшое количество микросфер. Те клетки, которые остаются немечеными, с помощью промывочного буферного раствора вымываются из колонки, которая располагается в разделителе. В результате образуются высокоочищенные фракции клеток с магнитной меткой и без таковой с гарантированным оптимальным выходом.

Общая продолжительность процедуры клеточной сепарации и их выделения составляет около 3-4 часов, после этого готовится клеточная суспензия, которая необходима для дальнейшего клинического использования.

### **2.11 Методы исследования показателей калликреин-кининовой системы плазмы крови**

Нами исследовались основные показатели калликреин-кининовой системы крови, которые принимают участие в каскаде данной биологически активной системы. В частности, определялись уровни калликреина в крови, прекалликреина, а также оценивалось состояние ингибиторной ёмкости калликреина по результатам исследования альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина.

Уровень ингибиторов калликреина плазмы исследовали медико-биологическим методом, предложенным М.С. Суровикиной (1981).

Исследование количественных показателей калликреина (КК) и прекалликреина (ПКК) в плазме проводилось хроматографическим способом по Пасхиной Т.С в модификации Доценко В.Л. Данный метод позволяет оценить эстеразную активность калликреина путем изучения реакции гидролиза субстрата N $\alpha$ -бензоил-L-аргинин этилового эфира (БАЭЭ) при сепарации данного фермента и его проформы от остальных протеиназ. При

определении показателя активности калликреина применялся специальный коэффициент расчёта:  $A \times 2,73$  мкмоль БАЭЭ/мин, где  $a$  – показатель повышения оптической плотности в течение одной минуты в пробе. Расчёт активности калликреина проводился в миллиэстеразных калликреиновых единицах на 1 мл плазмы. При этом 1 миллиэстеразную калликреиновую единицу составляло число калликреина, гидролизующих 1 нмоль субстрата БАЭЭ в течение одной минуты. Уровень прекалликреина определяли по следующей формуле:

$$(КК+ПКК):ПКК = (КК+ПКК) - КК$$

Показатель прекалликреина изучался в мКЕ. Исследование активности ингибиторов кининовой системы (альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина) в сывороточной крови выполнялось с использованием унифицированного энзиматического способа. Уровень белка альфа-1-антитрипсина определяли с использованием следующей формулы:

$$\frac{V_0 - V_i \times 2,73 \times 50}{0,1} = \text{число ИЕ/мл}$$

где  $V_0$  и  $V_i$  - скорости гидролиза  $N\alpha$ -бензоил-L-аргинин этилового эфира трипсином в начальной и во второй пробах, соответствующие показателям показателя повышения оптической плотности  $D_{253}$  в течение 1 мин; 2,73 - коэффициент расчета для определения субстрата БАЭЭ; 0,1 – объём плазмы, используемой в проведении исследования, в мл; 50- фактор разведения.

Показатель альфа-2-макроглобулина определяли по следующей формуле:

$$\frac{D_{253} \times 2,73 \times 10}{0,1 \times 10} = \text{число ИЕ/ мл}$$

где  $D_{253}$  – показатель повышения оптической плотности в пробе в течение 10 мин (с использованием линейной реакции); 2,73 - расчётный коэффициент расчета для определения субстрата БАЭЭ; 1 - продолжительность проведения реакции, в мин; 0,1 - объём плазмы, используемой в проведении исследования, в мл; 10 - фактор разведения. Уровень белка альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина вычисляли в количестве условных ингибиторных единиц (ИЕ) на 1 мл плазмы, которые ингибируют (альфа-1-АТ) либо связывают (альфа-2-

МГ) активность 1 Ед. трипсина, иными словами происходит расщепление 1 мкмольа БАЭЭ в течение 1 мин при температуре в 25° С.

При изучении основных компонентов калликреин-кининовой системы в сывороточной крови производился забор крови из вены, которая подвергалась стабилизации с использованием натрия цитрата трехзамещенного 3,8%, при соотношении 9:1. Во избежание контактной активации венозная кровь собиралась в специальные пробирки с помощью силиконированной иглы без накладывания жгута на руку. Выделенная плазма крови помещалась в центрифугу, где она обрабатывалась на протяжении 10-15 суток.

## **2.12 Анализ состояния свертывающей и фибринолитической систем крови**

Показатели фибриногена определялись в бедной тромбоцитами плазме крови способом Клаусса с использованием коагулометра и набора специальных реактивов производства «Берингер Ингельхайм» (Германия).

Состояние фибринолитической активности крови исследовалось в богатой тромбоцитами плазме способом Ковальски, при этом вычислялась процентная доля растворения эуглобулинового сгустка плазмы крови в течение 120 минут.

Показатель тромбоцитов определяли с помощью камеры Горяева и с использованием светового микроскопа.

Состояние вязкости крови оценивалось с использованием реометра вращения Haake Rotovisco-100 немецкого производства. Изучалось напряжение сдвига при ротационной скорости 200 в секунду в установленном рабочем режиме. Определение вязкости крови проводилась с использованием следующей формулы:

$$N = \frac{Ax\%txStx 1000}{M \times \% D \times So}$$

где N – показатель вязкости крови, t - напряжение сдвига (Па), D - скорость деформации сдвига (с-1), St, So - показатели шкалы.

В алгоритм обследования пациентов с инфарктом миокарда также входило проведение биохимических анализов: уровень сахара в крови, количество билирубина, изучались показатели креатинина и мочевины в

сывороточной крови, а также количество электролитов. При определении уровня сахара в крови использовался ортотолуидиновый способ. Показатели креатинина исследовались по способу Поплера.

Электрокардиографическое исследование выполнялось каждый день в 12 стандартных отведениях, Также у пациентов с инфарктом миокарда проводились динамические исследования основных ферментных показателей – уровень ЛДГ, АСТ и креатинфосфокиназы (КФК) в сывороточной крови. Проводился постоянный динамический контроль за уровнем лейкоцитов и уровня СОЭ, показателями мочевины и креатинина, уровнем сахара в крови, а также количеством электролитов.

У троих пациентов с инфарктом миокарда был обнаружен разрыв сердца, который был верифицирован при морфологическом исследовании. При этом, согласно рекомендованной ВОЗ-ом схеме гистотопографического исследования сердца, от последнего выделяли по 8 гистотопограмм, которые подвергались соответственной метке. Полученный материал стабилизировали с помощью 10% нейтрального раствора формалина. Далее добавляли парафин, после чего материал окрашивали гематоксилин-эозином.

### **2.13 Принципы статистического анализа материала**

Статистический анализ результатов исследования выполнялся с учётом основных моментов доказательной медицины, которые приводятся в ряде современных руководств (Котельников Г.П., 2000). Применялись такие показатели дескриптивной статистики, как: общее количество наблюдений ( $n$ ), наибольшие ( $\max$ ) и наименьшие ( $\min$ ) показатели исследуемого признака, средняя величина ( $M$ ), стандартная ошибка средней величины ( $t$ ), качественные показатели, выраженные в процентах ( $P, \%$ ). Парные сравнения между группами проводились с использованием  $t$ - критерия Стьюдента ( $p$ ). Полученные различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Глава 3. Результаты исследования клеточной терапии

#### 3.1 Результаты клинических функциональных исследований на фоне клеточной терапии

Под наблюдением находились 20 пациентов ИБС, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения II-IV ФК в возрасте от 44 до 74 лет и в среднем составил  $57,1 \pm 14,5$  года (таблица 1). У 1 пациента имелась фибрилляция ЛЖ. Из 20 больных на клеточную терапию согласились 15. Среди обследованных преобладали мужчины – 14 (93.4%) больных и 1. (6.6 %) – женщина (возраст 50 лет). Средняя продолжительность ИБС составила  $4,8 \pm 0,6$  лет (таблица 3.1).

**Таблица 3.1.-Клиническая характеристика больных**

Показатель	ИБС (N=15)	
	абс	%
Средний возраст (годы)	$57,1 \pm 14,5$	
Средняя длительность анамнеза (лет)	$4,8 \pm 0,6$	
Фибрилляция ЛЖ	1	6,6
Количества ИМ в анамнезе	15	100

Больные жаловались на ограниченную физическую активность, плохой сон, одышку, боли в области сердца при относительно небольшой физической нагрузке, постоянное плохое настроение. Критериями отбора больных служили:

6. ИБС. ПИКС. Стенокардия напряжения II-IV ФК (по CCS);
7. Наличие ишемизированной зоны с жизнеспособным миокардом по данным ЭХО-КГ, сцинтиграфии миокарда.
8. Невозможность реваскуляризации зоны инфаркта;
9. Согласие пациента (все пациенты, вошедшие в проводимые исследования подписали информированные согласия).

Сопутствующие заболевания имелись у всех пациентов. Гипертоническая болезнь имела у 13 наблюдаемых. Сахарный диабет у 2 наблюдаемых. Холецистопанкреатит у 1 больного. Атеросклероз аорты и сосудов головного мозга у 2 пациентов (таблица 3.2).

**Таблица 3.2.-Сопутствующие заболевания пациентов**

Заболевания	Количество наблюдений	
	абс	%
Гипертоническая болезнь I-III ст.	13	86,6
Сахарный диабет II типа	2	13,3
Холецистопанкреатит	1	6,6
Атеросклероз аорты и сосудов головного мозга	2	13,3

Все 15 пациентов, которые прошли клеточную терапию, находились под динамическим наблюдением, т.е. в течение 9 месяцев после клеточной терапии проходили повторные обследования. Все пациенты в течении 2 месяцев получали эстрадиол 0,75 мг/день, а также получали антисклеротическую, антиагрегантную терапию и вазодилататоры. Через 1 и 3 месяца после вмешательства были обследованы 11 больных, и спустя 9 месяцев 8 больных.

Из 15 пациентов исходно 1 (6,66%) находился в IV ФК, из 9 (60%) обнаружен III ФК и 5 (33,33%) в II ФК. После клеточной терапии, в отдалённом периоде больные чувствуют себя лучше, так у них увеличилась физическая активность, реже стали применять нитроглицерин, улучшился сон, прилив жизни и хорошее настроение. У некоторых пациентов (46%) отмечается переход в более благоприятный ФК. До клеточной терапии у 1 больного имела стенокардия напряжения IV ФК, у 9 III ФК и у 5 II ФК. После клеточной терапии у всех пациентов ИБС, состояние после клеточной терапии. Но для сравнительной характеристики резервных возможностей сердца мы

провели исследование на физическое состояние пациентов по ФК. После терапии IV ФК перешел на III ФК, так у нас не остался IV ФК. У 4 пациентов III ФК, 4 перестроились на II ФК и 2 на I ФК и 1 пациент со II ФК перестроился на I ФК (таблица 3.3).

**Таблица 3.3.- Динамические показатели функциональных классов (ФК)**

<b>ФК</b>	<b>Исходный (n=15)</b>	<b>После лечения (n=15)</b>	<b>P</b>
I ФК	0 (0%)	2 (13.3%)	>0,05
II ФК	5 (33,33%)	7 (46,6%)	>0,05
III ФК	9 (60%)	6 (40,1%)	>0,05
IV ФК	1 (6,66%)	0 (0%)	>0,05

*Примечание: р-статистическая значимость различия до и после лечения (По критерию Мак-Немара)*

### **3.2 Оценка сократительной функции левого желудочка в отдалённый период (через 9 месяцев) после лечения.**

У всех больных отмечался достоверный рост объёма фракции выброса в отдалённый период. Так, средняя ФВ исходно составила  $50 \pm 9\%$ , после лечения  $58 \pm 9\%$  (Рис. 3.1). Порог мощности при проведении тредмил теста по протоколу Bruce вырос до 250 Вт, в то время как исходный показатель в среднем составил 67 Вт.

По сравнению до и после терапии объёмные показатели левого желудочка, КСО и КДО существенно изменились. Так, конечный диастолический объём после отдалённой терапии составил  $109 \pm 25$  мл, в то время как исходный показатель составлял  $114 \pm 25$  мл и разница составила 4 %. Конечный систолический объём после отдалённой терапии (9мес) составил  $64 \pm 18$  мл, в то время как исходный показатель составлял  $75 \pm 19$  мл и разница составила около 17 % (рисунок 3.2).



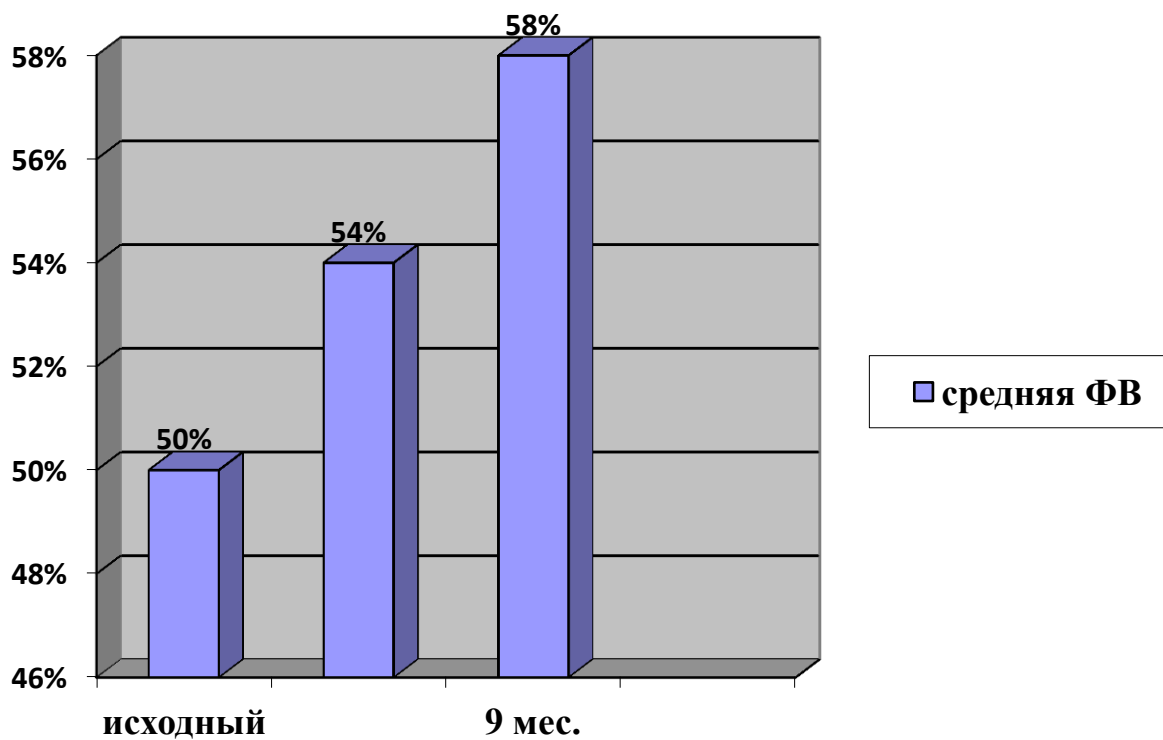


Рисунок 3.1.-Динамика роста средней ФВ (%)

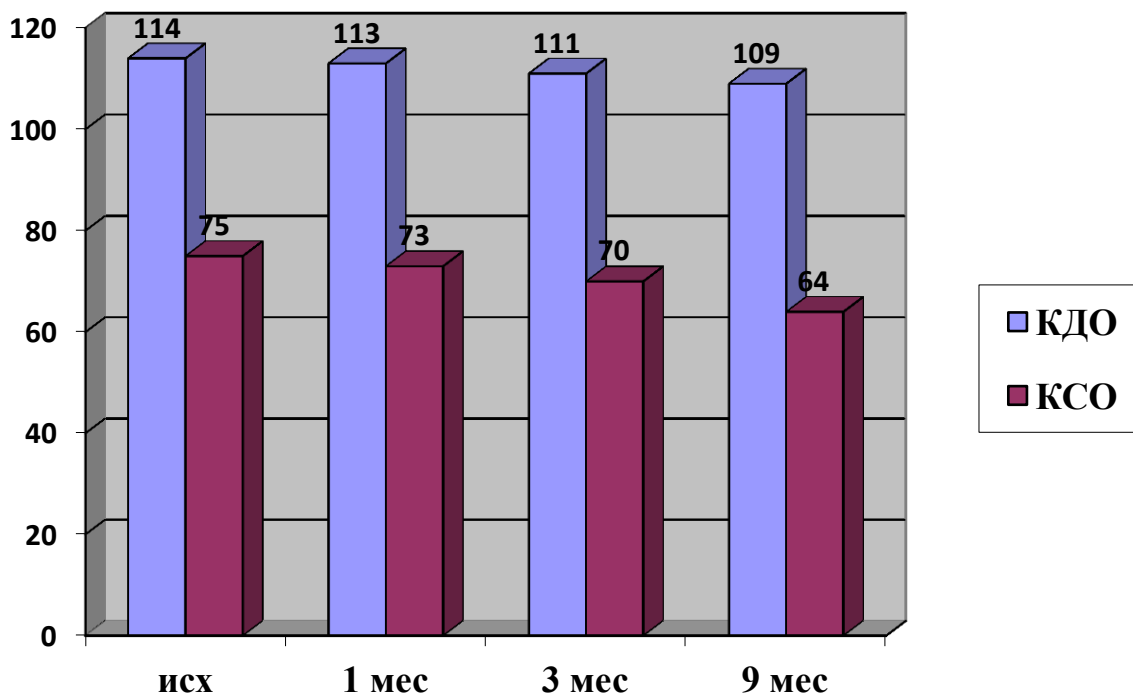


Рисунок 3.2.- Показатель динамики средних КСО и КДО (мл)

Таким образом, у обследуемых нами пациентов наблюдается положительная динамика сократительной функции миокарда.

### 3.3 Результаты оценки перфузии миокарда с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с Tc99m метоксиизобутилизонитрил (МИБИ)

Для изучения изменения перфузии миокарда пациентов, получавшие клеточную терапию, нами был проведён анализ перфузии миокарда с помощью сцинтиграфии используя РФП, МИБИ, меченный Tc99m. Проанализировали перфузию миокарда в каждом отдельном случае до и после лечения в отдаленный период (9мес). Исследование провели в трех, передне-перегородочной, нижне-перегородочной и верхушечной сегментах.

11 больных, получавшие клеточную терапию, прошли повторную сцинтиграфию для оценки перфузии миокарда через 1 и 6 месяцев. Пример данных сцинтиграфии показан на рисунке 3.3.

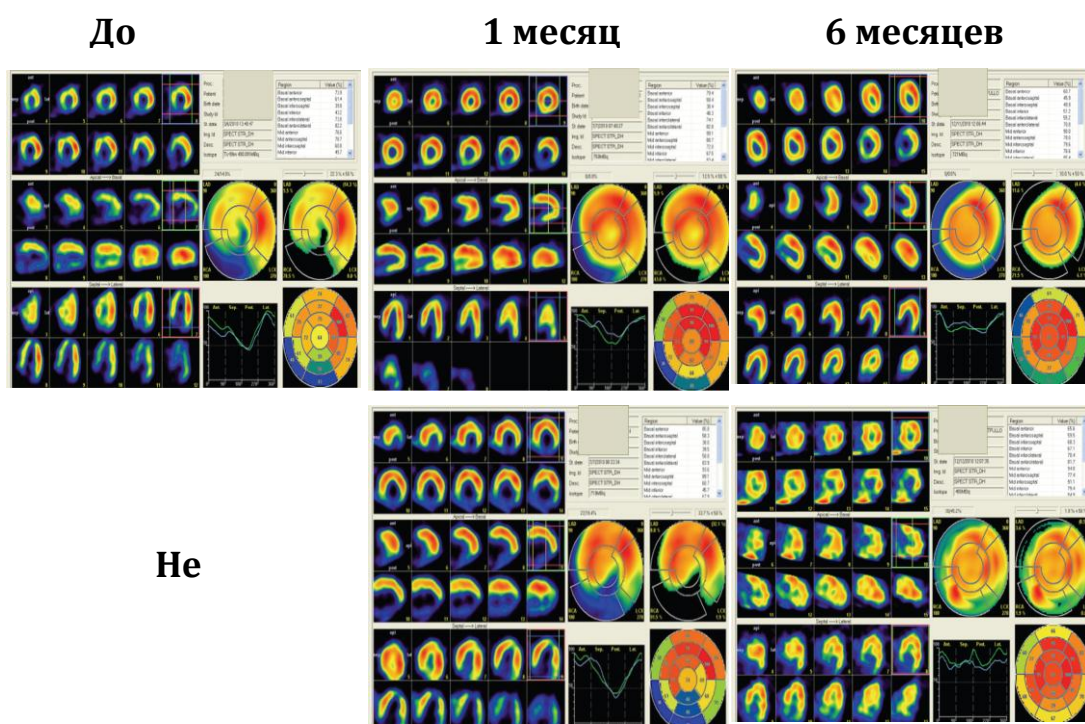


Рисунок 3.3.-Пример данных перфузии миокарда через 1 и 6 месяцев

Через 9 месяцев после клеточной терапии 8 больных, получавшие клеточную терапию, прошли повторную сцинтиграфию с целью оценки динамики перфузии миокарда (таблица 3.4).

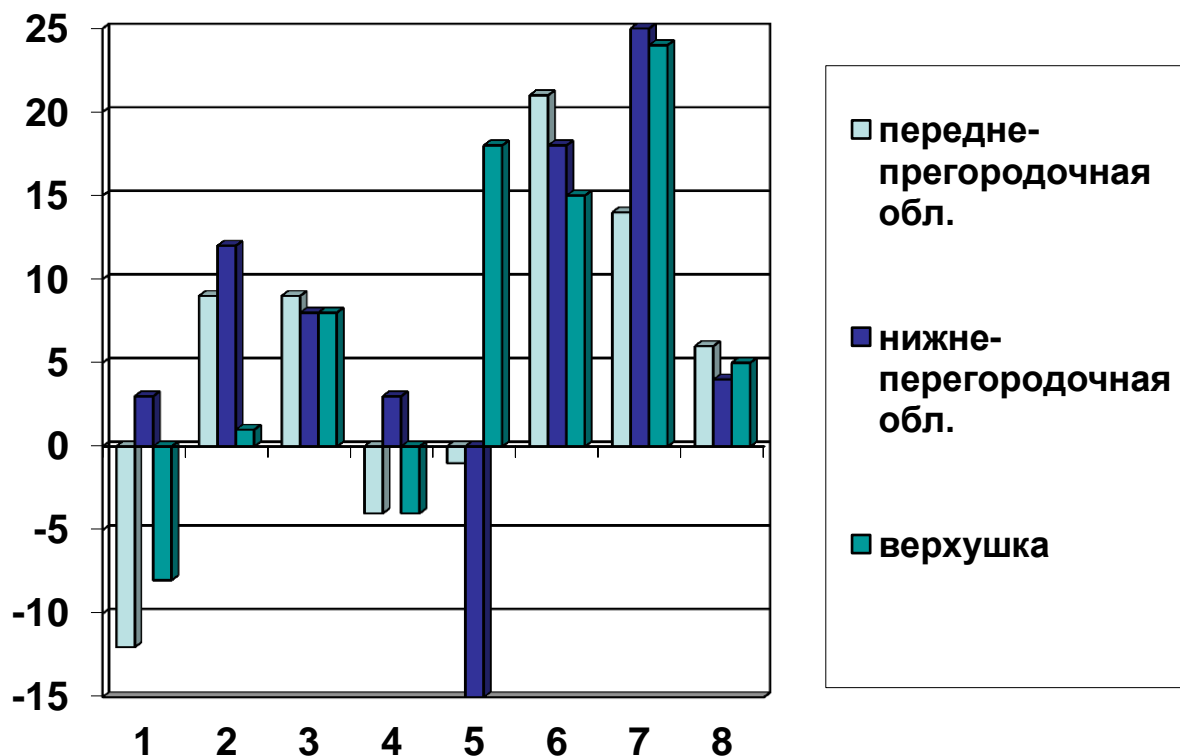
**Таблица 3.4.- Показатель перфузии миокарда до и после лечения**

<b>Передне-перегородочная область</b>			
<b>№ (пациенты)</b>	<b>до лечения % (нагрузочная проба) (n=15)</b>	<b>после лечения % (нагрузочная проба) (n=15)</b>	<b>Оценка разницы перфузии миокарда %</b>
1	81	69	-12
2	73	82	9
3	57	66	9
4	60	56	-4
5	73	72	-1
6	63	84	21
7	43	57	14
8	47	53	6
<b>Нижне-перегородочная область</b>			
1	63	66	3
2	50	62	12
3	58	66	8
4	35	38	3
5	66	51	-15
6	57	75	18
7	43	68	25
8	50	54	4
<b>Верхушка сердца</b>			
1	67	59	-8
2	56	57	1
3	41	49	8
4	45	41	-4
5	48	66	18
6	59	74	15
7	44	68	24
8	59	64	5
<b>M±m</b>	<b>55,75±2,35</b>	<b>62,38±2,34</b>	<b>P=0,009</b>

Исследования показывают, что в передне-перегородочной области сердца из 8 больных, которые прошли повторное обследование на перфузию миокарда, у 5 пациентов наблюдается значительный рост перфузии миокарда и у 3 остальных идет ухудшение перфузии. В нижнеперегородочной области улучшение перфузии миокарда наблюдается у 7 пациентов и у 1 пациента наблюдается ухудшение перфузии миокарда. В верхушечной области у 6 пациентов и только у 2 пациентов идёт ухудшение перфузии миокарда (рисунок 3.4). Все пациенты были разделены на группу отвечающей терапии (А) и группу не отвечающей (В). Показатели результатов приведены в таблице 3.5.

**Таблица 3.5.- Показатели перфузии миокарда по группам**

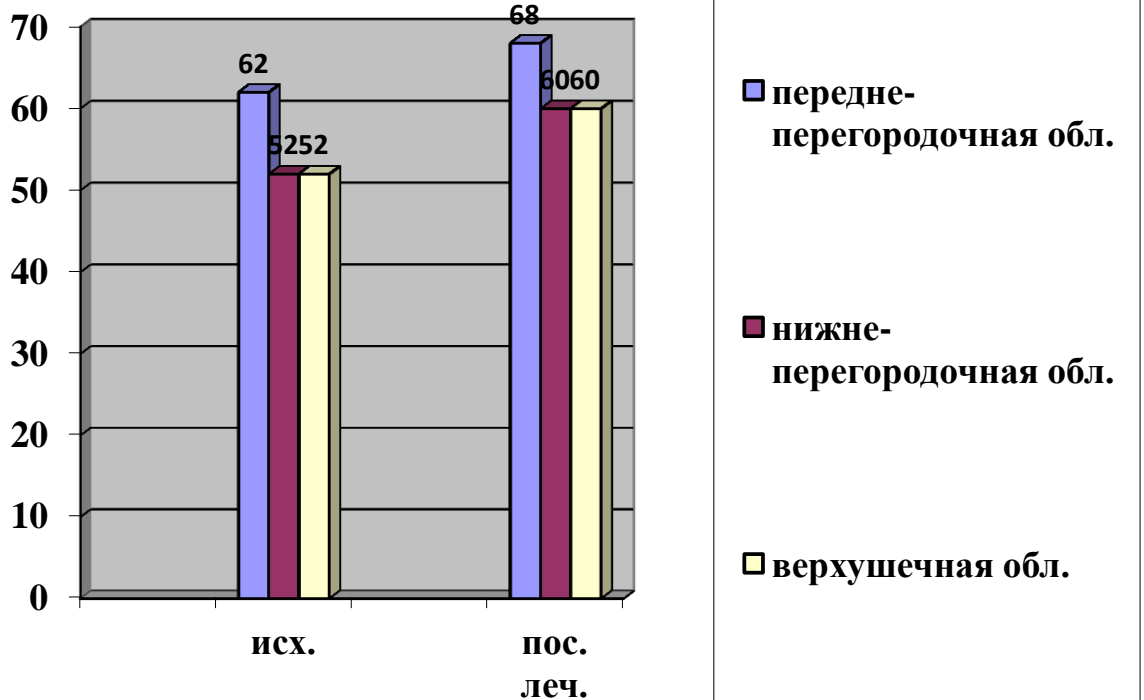
<b>Группа А</b>	<b>До лечения (%) (n=15)</b>	<b>После лечения (%) (n=15)</b>	<b>Значение Р</b>
Передне-перегородочная область	56,60± 12,12	68,40 ± 14,55	P=0,194
Нижне-перегородочная область	51,60 ± 6,11	65,00 ± 7,75	P=0,016
Верхушка сердца	51,80 ± 8,64	62,10 ± 9,71	P=0,106
<b>Группа В</b>			
Передне-перегородочная область	71,33 ± 10,60	65,00 ± 6,7	P=0,510
Нижне-перегородочная область	50,33 ± 15,50	50,33 ± 12,0	P=1,00
Верхушка сердца	49,67 ± 5,69	54,60 ± 12,6	P=0,566



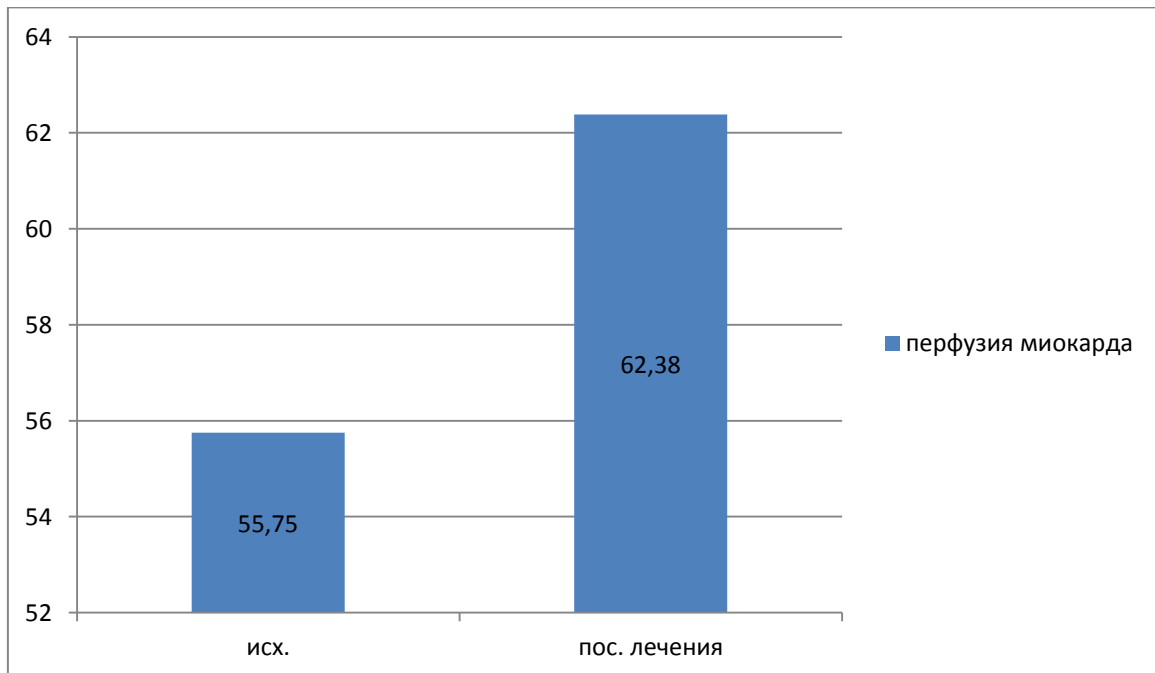
**Рисунок 3.4.- Показатель динамики перфузии миокарда в каждом отдельном случае (%)**

Средний показатель перфузии миокарда у обследуемых по отдельным областям сердца до лечения составлял 62,12%, 52,75% и 52,37% в передне-перегородочной, нижне-перегородочной и верхушечной областях соответственно. В отдаленный период после клеточной терапии (9 мес) средняя перфузия миокарда составила 67,37%, 60% и 59,75% в передне-перегородочной, нижне-перегородочной и верхушечной областях соответственно (рисунок 3.5)

Средний показатель перфузии всех трёх сегментов миокарда составил  $55,75 \pm 2,35$  и  $62,38 \pm 2,34$  до и после клеточной терапии соответственно. Средний прирост перфузии миокарда у обследуемых составил 10,62% (рисунок 3.6, 3.2)



**Рисунок 3.5.- Показатель средней перфузии миокарда до и после лечения (%)**



**Рисунок 3.6.- Динамика прироста перфузии миокарда до и после клеточной терапии (%)**

### 3.4 Клинические примеры использования аутологичных клеток-предшественников CD 133+

**Наблюдение 1.** Для примера приведены данные пациента, мужчина в возрасте 60 лет, с диагнозом: ИБС. Стенокардия III ФК (по CCS). отмечается гипертензия 2ст., риск 4, а также аневризма левого желудочка и недостаточность кровообращения II функциональный класс по NYHA.

На ЭКГ отмечается синусовый ритм, ЧСС=64/мин. PQ-0,16, QRS-0,12, QT-0,40. На задней стенке левого желудочка идущий на верхушку сердца и боковую стенку отмечаются рубцовые изменения.

Данные ЭХО-КГ показывают, что в левом желудочке КСО-90 мл, КДО-209 мл, ФВ=48 %. Диаметр восходящей части аорты составляет -3,6см. Со стороны аортального клапана наблюдается только фиброз по краю. Других морфофункциональных нарушений не наблюдаются. Отмечается утончение створок и разнонаправленное движение трикуспидального клапана. Гипертрофии правых отделов сердца не наблюдается. Давление в правом желудочке составляет 39 мм. рт. ст. Толщина МЖП составляет 1,6 см. Заключение: Отмечается гипокинез в заднем и нижнем сегментах. Наблюдается гипертрофия ЛЖ.

**Тредмил тест:** Для проведения Тредмил теста использовали протокол Bruce. 1 ступень освоена на второй минуте 24 секунды. На 3 минуте прекратили продолжение исследования из-за появления ангинозных болей. Заключение: положительная проба с низким порогом толерантности.

Ангиография сосудов сердца: Кровоснабжение миокарда по правому типу. Отмечается полное поражение ДМЖВ по типу кальциноз, в средней трети стеноз составляет 16%. Стеноз в устьях 1-й и 2-й септальных ветвей составляет 60% в. Стеноз устья ОВ доходит до 70%, отмечается поражение на всём протяжении. В проксимальной трети ПКА отмечается стеноз доходящий до 60%, после отхождения ОВ от ПКА - наблюдается окклюзия с присоединением частичной реканализации на уровне проксимальной трети и

средней трети ПКА с прямым заполнением конечной части ПКА. Так же отмечается коллатеральное заполнение ЗМЖВ за счет ПМЖВ.

**Оценка перфузии миокарда с помощью сцинтиграфии:** В задней и задне - боковой стенках отмечаются признаки аневризмы. Площадь поражения верхушки составляет 10-15%. В средние и верхушечные сегменты задней и средние сегменты задне-боковой стенок наблюдаются глубокие рубцовые изменения, площадь которых включительно с аневризмой составляет 25%. В постинфарктных зонах верхушечных сегментах задне - боковой области, МЖП и верхушки сердца вблизи передней стенки отмечается жизнеспособный миокард. Отмечается снижение функции миокарда с ФВ 48%.

11.03.10г пациенту была проведено интракоронарного введение 0,76 млн. моноклеарных стволовых клеток костного мозга - CD 133+.

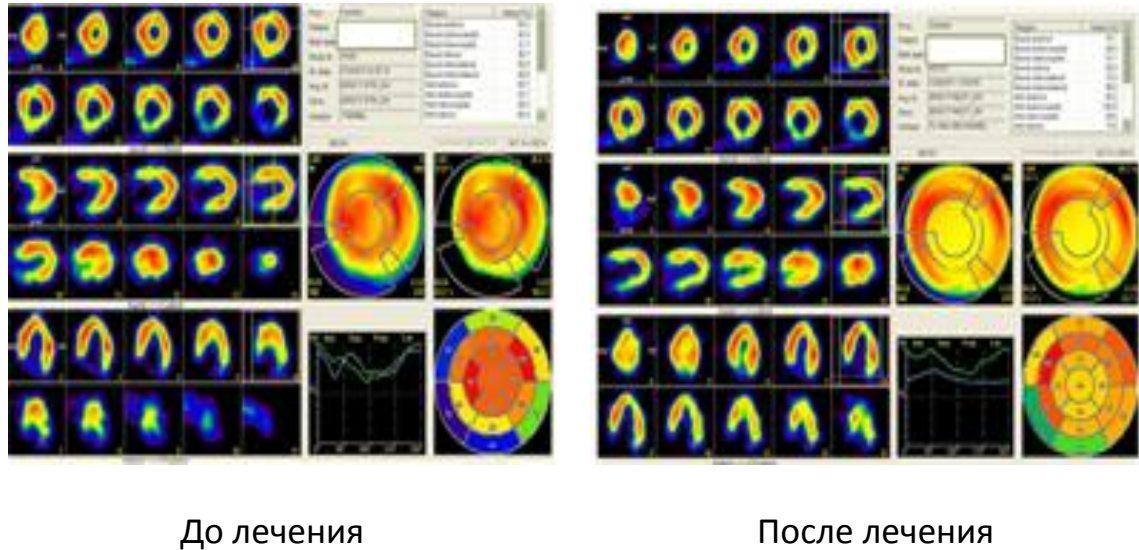
**Методика выполнения операции:** До проведения клеточной терапии пациенту было проведено исследование сцинтиграфии. стволовые клетки в количестве 760 тыс. суспендированные в 5 мл. физраствора были введены в ПКА во время ангиографии сосудов сердца с целью выявления окклюзии.

После операции осложнений не наблюдалось и пациента выписали через 2 дня после операции интракоронарного введения аутологичных стволовых клеток костного мозга- CD 133+. После проведения клеточной терапии прошло уже 8 лет. Из субъективных признаков отмечается улучшение самочувствия пациента: III ФК класс стенокардии напряжения перешел в I класс по CCS. результаты ЭХО-КГ ЛЖ показывают, что КСО достиг уровня 79 мл, а КДО 194 мл, ФВ увеличился до 54 %. Результаты тредмил-теста показывают о существенном увеличении порога мощности, т.е. возрос до 125 Вт, субъективных признаков ишемии миокарда не отмечается, другие нарушения ритма, которые имелись место ранее не выявлено. Больной перестал принимать нитроглицерин.

После 3-х месяцев клеточной терапии существенных функциональных и перфузионных улучшений не отмечено. Через 6 месяцев после клеточной терапии наблюдаются существенные изменения перфузии миокарда по данным



сцинтиграфии: перфузия миокарда увеличилась на 14%, 25% и 24% в передне-перегородочной, ниже-перегородочной и верхушечной областях соответственно (таблица 3.5).



**Рисунок 3.7.- Динамика перфузии миокарда данного примера до и после лечения через 6 месяцев**

**Наблюдение 2.** Для примера приведены данные пациента, мужчина в возрасте 70 лет с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. ПИКС.

На ЭКГ отмечается синусовый ритм, ЧСС=78/мин. PQ-0,17, QRS-0,13, QT-0,43. Отмечается гипертрофия левого желудочка и отклонение оси сердца в лево.

Данные ЭХО-КГ показывают, что в левом желудочке КСО-55 мл, КДО-130 мл, ФВ=57 %. Диаметр восходящей части аорты составляет 3,3см. Со стороны аортального клапана наблюдается фиброз по краю. Других морфофункциональных нарушений не наблюдаются. Отмечается утончение створок и разнонаправленное движение трикуспидального клапана. Отмечается гипертрофия правых отделов сердца. Давление в правом желудочке составляет 38 мм. рт. ст. Толщина МЖП составляет 1,5 см. Заключение: Отмечается гипокинез. Наблюдается гипертрофия ЛЖ. Нарушение сократительной способности ЛЖ.

**Тредмил тест:** Для проведения Тредмил теста использовали протокол Bruce. 1 ступень освоена на второй минуте 10 секунды. Ближе к 3 минуте прекратили продолжение исследования из-за возникновения боли в области сердца. Заключение: положительная проба с низким порогом толерантности.

Ангиография сосудов сердца: Кровоснабжение миокарда по правому типу. Отмечается стеноз ЛКА. Отмечается резкое уменьшение систолических и диастолических колебаний сердца.

**Оценка перфузии миокарда с помощью сцинтиграфии:** В задней и задне - боковой стенках отмечаются признаки аневризмы. Область повреждения верхушки составляет 9-14%. В средние и верхушечные сегменты задней и средние сегменты задне-боковой стенок наблюдаются глубокие рубцовые изменения, площадь которых включительно с аневризмой составляет 20%. В постинфарктных зонах верхушечных сегментах задне - боковой области, МЖП и верхушки сердца вблизи передней стенки отмечается жизнеспособный миокард. Отмечается снижение сократительной функции миокарда с ФВ 57%.

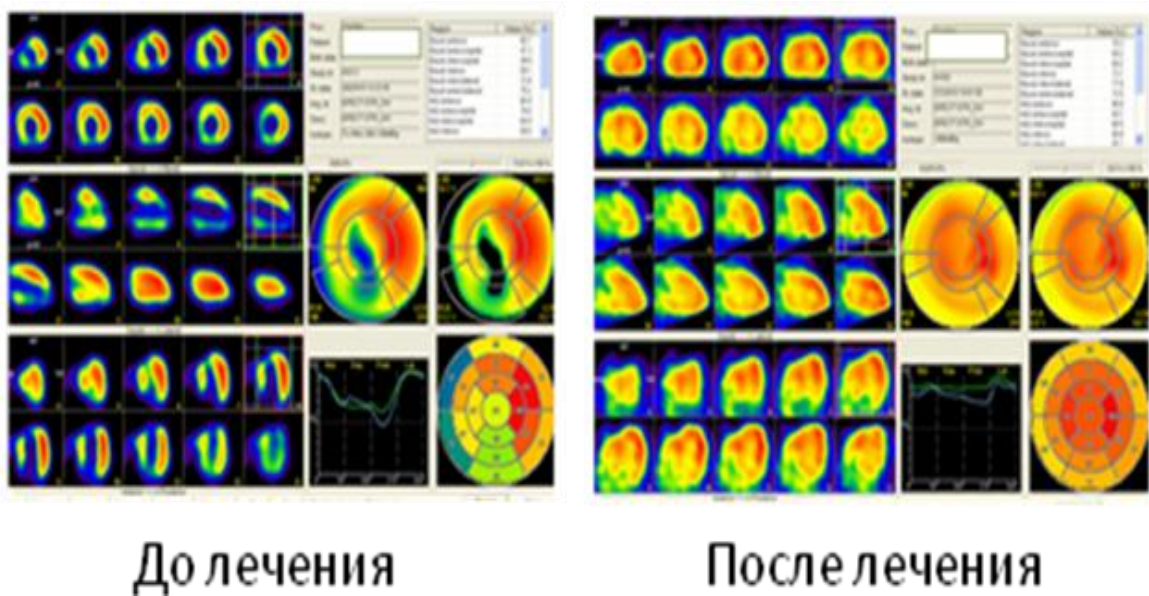
11.03.10г пациенту было проведено интракоронарное введение моноклеарных стволовых клеток костного мозга - CD 133+.

**Метод проведения процедуры:** До проведения клеточной терапии пациенту было проведено исследование сцинтиграфии. стволовые клетки суспендированные в 5 мл. физраствора были введены в ЛКА во время ангиографии сосудов сердца с целью выявления окклюзии.

После операции осложнений не наблюдалось и пациента выписали через 2 дня после проведения клеточной терапии с применением- CD 133+. После проведения клеточной терапии прошло уже 9 лет. Из субъективных признаков отмечается улучшение самочувствия пациента: III ФК класс стенокардии напряжения перешел во II класс по CCS. Результаты ЭХО-КГ ЛЖ показывают, что КСО достиг уровня 52 мл, а КДО до 120 мл, ФВ увеличился до 60 %. Результаты тредмил-теста показывают о существенном увеличении порога мощности, т.е. возрос до 120 Вт, умеренные признаки ишемии миокарда,

другие нарушения ритма, которые имели место ранее, не выявлено. Больной редко принимает нитроглицерин.

После 3-х месяцев клеточной терапии существенных функциональных и перфузионных улучшений не отмечено. Через 6 месяцев после клеточной терапии наблюдается существенное изменение перфузии миокарда по данным сцинтиграфии: перфузия миокарда увеличилась на 9%, 12% и 1% в передне-перегородочной, ниже-перегородочной и верхушечной областях соответственно. (таблица 3.5).



**Рисунок 3.8.- Динамика перфузии миокарда данного примера до и после лечения через 6 месяцев**

## **Глава 4. Влияние ингибиторов калликреин-кининовой системы и антиоксидантов на изменение свертывающей и кининовой систем при комплексном лечении ИМ**

Известность главной значимости ККС и системы свертывания крови в патогенезе формирования ИБС создаёт необходимость разработки путей регуляции и исправления данных сдвигов. Когда уровень блокаторов КК увеличивается, возникает задача о поддержке активности брадикинина, а при чрезмерной выработке компонентов кининов необходимо подавлять этот процесс. Исследования показывают, что применение Трасилол, как ингибитора КК оказывает благоприятно на процесс течения ИМ, т.е. влияет на болевой фактор и нормализацию уровня ККС. самым опасным для пациентов с ИБС является безмерная активность ККС и первой задачей практического врача является снижение уровня КК. Имеются много природных ингибиторов КК, однако наиболее распространённым из них оказались Трасилол (Венгрия), а также контрикал (ГДР). Еще в 60-е годы применение данных препаратов в практической кардиологии показали обнадеживающий результат об их применении. [20, 50, 61].

Обоснованием для назначения кардиопротекторов заключается в широкой ингибирующей эффективности, подавляют протеолитическую и кининообразующую интенсивности и опасность в плане тромбоэмболических осложнений самая низкая, так как они ингибируют как плазмин, так и тромбин.

Препараты Вазонат и Фозитон были выбраны как кардиопротекторы. Эти медикаменты обладают противоишемическим, цитопротекторным, противоаритмическим и метаболическим действием. Мелдоний, являющийся составной частью препарата Вазонат и есть аналог у-бутиробетина, содержащий в своем составе один из атомов водорода. В условиях гипоксии Мелдоний положительно влияет на состояние клеток, налаживает транспорт кислорода и АТФ, активизирует гликолиз, что приводит к снижению затраты энергии и необходимости кислорода при ишемии. Вазонат снижает активные

формы ацилкарнитина и ацилкоэнзима А на клеточном уровне, препятствуя таким образом их нежелательное воздействие на клеток. А также блокирует процесс переобразования карнитина из гамма-бутиробетаина, путём снижения уровня карнитина в крови. Этот препарат также увеличивает содержание гамма-бутиробетаина, таким образом оказывая умеренное вазодилатирующее и антиоксидантное воздействия.

С целью метаболического лечения применили препарат Карнилев. L-карнитин являясь компонентом Карнилева содержится в составе растений, микроорганизмов, в том числе в организме животных. Источником эндогенного синтеза L-карнитин в организме человека являются лизина и метионина. Процесс синтеза происходит в печени и почках. Также человеческий организм восполняется L-карнитином за счёт содержащих карнитином продуктов питания. Активная часть L-карнитина это L-изомер, участвующий в обменных процессах , как элемент в цепи аминокислот. Карнилев играет важную роль в переносе жирных кислот из цитоплазмы в митохондрию, где они подвергаясь бета-окислению, образуют АТФ. Карнилев способствует работе цикла Кребса, освобождая СоА под воздействием карнитин-ацилтрансферазы, а в скелетных мышцах способствует активации пируватдегидрогеназы. Следовательно, Карнилев, как неотъемлемый компонент при окисления кетоновых тел и жирных кислот, участвует во многих процессах обмена веществ. Исследования показывают, что использование препаратов для метаболической терапии угнетая процесс ишемии, улучшает энергообеспечение и сократимость миокарда, препятствует возникновению аритмии сердца, также улучшает связь центральной регуляции ритма сердца, интракардиальную кардиорецепцию и снижает возможный риск остановки сердца. [51].

В качестве корректора ККС выбрали контрикал. Контрикал оказывает антипротеолитическое, антифибринолитическое и гемостатическое действия. Инактивирует важнейшие протеазы (трипсин, химотрипсин, кининогеназы, калликреин, в т.ч. активирующие фибринолиз). Тормозит как суммарную протеолитическую активность, так и активность отдельных протеолитических

ферментов. Наличие антипротеазной активности определяет эффективность апротинина при поражениях поджелудочной железы и др. состояниях, сопровождающихся высоким содержанием калликреина и др. протеаз в плазме и тканях. Снижает фибринолитическую активность крови, тормозит фибринолиз и оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях. Блокада калликреин-кининовой системы позволяет использовать его для профилактики и лечения ИБС.

#### 4.1 Результаты показателей кинин-калликреиновой системы

Учитывая вышеизложенное, нами проведено стационарное лечение 101 больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом. У 75 наблюдается НК I-II степени (по NYHA). В качестве контроля выбраны стандартные данные. В этой группе преобладали мужчины- 75 человек (75%) и 26 женщин (25%). Возраст пациентов колебался от 41 до 76 лет и составил в среднем  $60,2 \pm 15,5$  лет. В качестве контроля ко второй группе выбрали 20 практически здоровых людей (таблица 4.1).

**Таблица 4.1.- Клиническая характеристика больных**

Показатель	ИБС (N=101)	
	абс	%
Средний возраст (годы)	60,2±15,5	
Средняя длительность анамнеза (лет)	4,3±0,6	
Недостаточность кровообращения I-ст.	25	25
	II-ст.	50
Количества ИМ в анамнезе	101	100

Больные жаловались на ограниченную физическую активность, плохой сон, одышку, боли в области сердца при физической нагрузке, постоянное плохое настроение.

В комплекс лечения исследуемых пациентов кроме традиционных лекарственных препаратов (нитраты, В-адреноблокаторы, противоаритмические, гепарин, и т.д.), были добавлены в качестве кардиопротектора Вазонат,

с целью коррекции дисбаланса ККС контрикал (Гедеон Рихтер) и в качестве метаболической терапии Карнилев. Инъекции контрикала (Гедеон Рихтер) проводили каждый день медленно в/в по 2,0 мл на протяжении 10 дней. Вазонат применяли по 5 мл в/в на протяжении 3 недель. В качестве контроля выбраны стандартные данные.

Препарат Карнилев (Левокарнитин) назначали по 200 мг/кг/сут в 4 приёма в течении 10 дней.

После лечения через 20 дней больные чувствовали себя лучше, так у них увеличилась физическая активность, реже стали применять нитроглицерин, улучшился сон, прилив жизни и хорошее настроение. Порог мощности при проведении тредмил теста по протоколу Bruce вырос до 85 Вт, в то время как исходный показатель в среднем составил 65 Вт.

Исследование компонентов ККС проводилось в 1 и 20 сутки после лечения.

Анализ компонентов ККС до лечения у больных с постинфарктным кардиосклерозом указывает на состояние активности, который проявляется в компенсаторном повышении уровня КК ( $15,25 \pm 0,35$  нмоль/мл) из-за повышенного процесса кининогенеза. Из-за интенсивности кининогенеза снижается уровень ПКК (до  $40,2 \pm 0,43$  нмоль/мл) и А-1 антитрипсина (до  $16,25 \pm 0,38$  МЕ) А-2 макроглобулина (до  $3,2 \pm 0,27$  МЕ). Подобный статус ККС обеспечивает правильный баланс кининов в организме. С физиологической точки зрения все системы организма не способны выдерживать чрезмерную долгую активацию. Следует выделить то, что в дальнейшем в фоне усугубления атеросклероза при ИБС, существует возможность нарушения равновесия кининов, приводящая к истощению ККС. Данный факт способствует развитию сердечной патологии, расстройству микроциркуляции, нарушению свертываемости крови, кроме того приводит к обострению болевого синдрома, ухудшению ишемии, приводящее к некрозу. Вышеизложенная целесообразность нормализации баланса кининов, что несомненно будет

усиливать эффективность медикаментозной терапии, также может быть использована как профилактика осложнений до клеточной терапии.

В динамике, концентрация КК у пациентов с ИМ уменьшается на фоне терапии. Так, КК до лечения составил  $15,25 \pm 0,35$  и к концу лечения снизился на 2,00 % и составил  $14,95 \pm 0,38$  нмоль/мл (рисунок 4.1). До лечения ПКК у больных составил  $40,2 \pm 0,2$  нмоль/мл. Через 20 дней после лечения уровень ПКК составил  $46,95 \pm 0,6$  нмоль/мл, т.е. увеличился на 16,79% (рисунок 4.2).

**Таблица 4.2.- Характеристика калликреин-кининовой системы у пациентов на фоне терапии**

Показатели ККС	Стандартные данные (n=20)	Исследуемая группа №101	
		до лечения (n=101)	после лечения (n=101)
Калликреин нмоль/л	$13,35 \pm 0,43$	$15,25 \pm 0,35$ P<0,01	$14,95 \pm 0,38$ P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05
Прекалликреин нмоль/л	$45,2 \pm 0,84$	$40,2 \pm 0,43$ P<0,001	$46,95 \pm 0,6$ P>0,05 P <sub>1</sub> <0,001
A-1 Антитрипсин ИЕ/мл	$22,85 \pm 0,61$	$16,25 \pm 0,38$ P<0,001	$21,8 \pm 0,5$ P>0,05 P <sub>1</sub> <0,001
A-2 Макроглобулин ИЕ/мл	$5,05 \pm 0,34$	$3,2 \pm 0,27$ P<0,001	$5,15 \pm 0,27$ P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>1</sub> <0,001

*Примечание: P- значимость в сравнении с контрольными показателями*

*P1- значимость в сравнении с до лечения*

Степень ингибиторной ёмкости более четко увеличивался. степень а-2 макроглобулина ключевого ингибитора КК перед началом лечения находился на уровне  $3,2 \pm 0,27$  ИЕ/мл. К окончанию лечения степень ингибиторной деятельности А-2 макроглобулина вырос на 60,93 % и дошел до уровня нормы в сравнении с контрольной группой, т.е. составил  $5,15 \pm 0,27$  (рисунок 4.3).

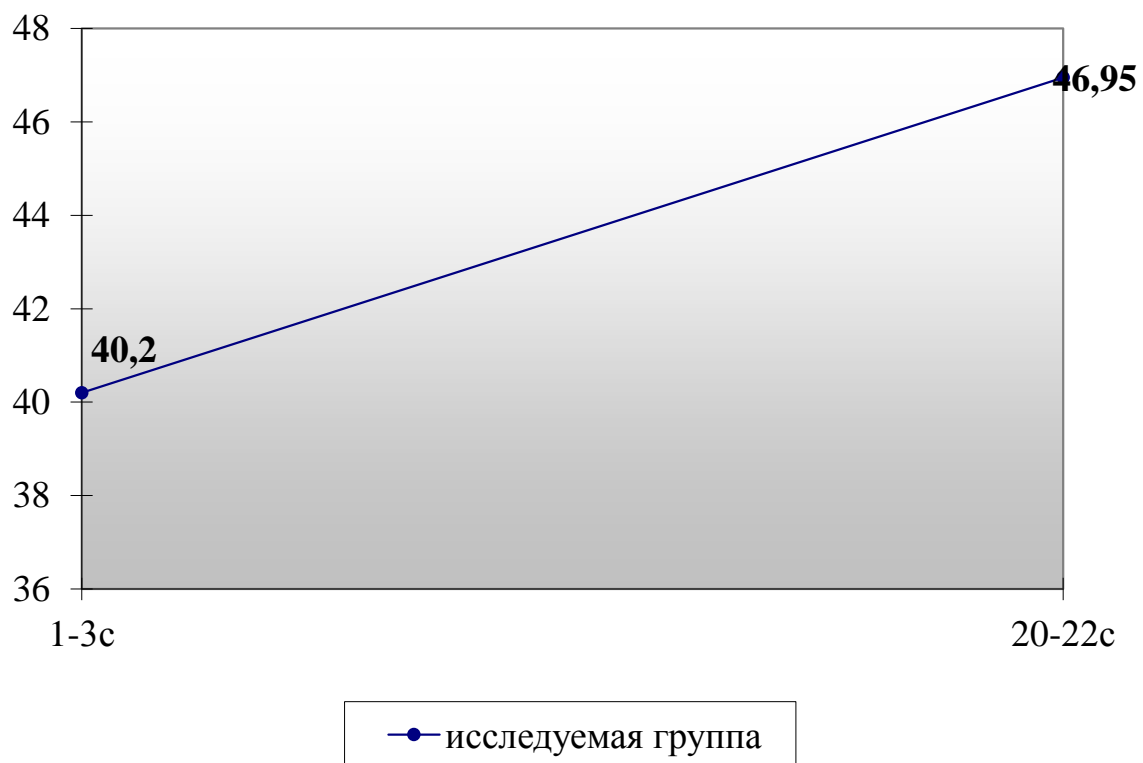


Уровень А1-антитрипсина до лечения составил  $16,25 \pm 0,38$ . на 20 день терапии уровень А1-антитрипсина вырос на 34,15% и составил  $21,8 \pm 0,5$  (рисунок 4.3).

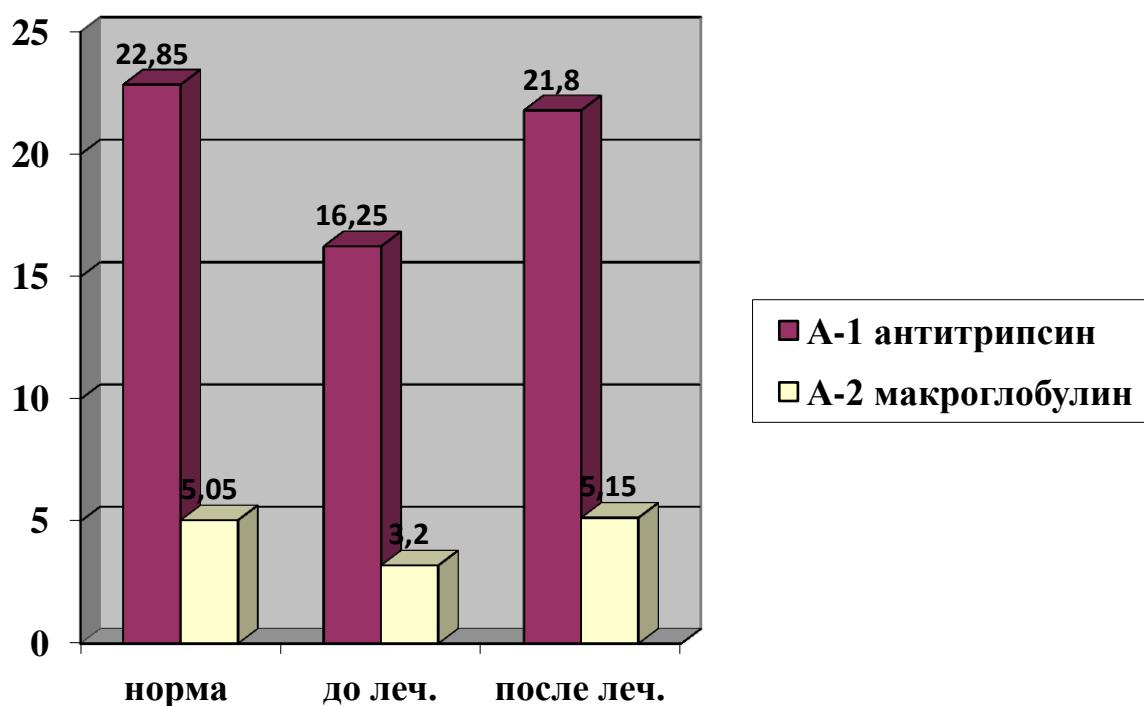
Изучение характеристик ККС крови к 20 суткам в процессе терапии и наблюдении показало, что происходит нормализация компонентов ККС, который характеризуется в снижении КК и увеличении уровня ПКК, А-2 макроглобулин и А1-антитрипсина. Исследование показателей компонентов ККС показывает, что стабилизация показателей кининов отчетлива на фоне назначенных препаратов [46] (таблица 4.2).



**Рисунок 4.1.- Динамика уровня КК (нмоль/л)**



**Рисунок 4.2.- Показатель нормализации уровня калликреина (ПКК) (нмоль/л)**



**Рисунок 4.3.- Показатель уровня а-1 антитрипсина и а-2 макроглобулина (МЕ).**

Следовательно, терапия с использованием контрикала, нацеленная на нормализацию отклонения ККС, содействует стремительной и подходящей стабилизации ККС. На фоне терапии ПКК накапливается, угнетается активность КК, стабилизируется уровень ингибиторных ёмкостей КК, который приводит к нормализации состояния пациентов.

#### 4.2 Результаты показателей реологических свойств крови

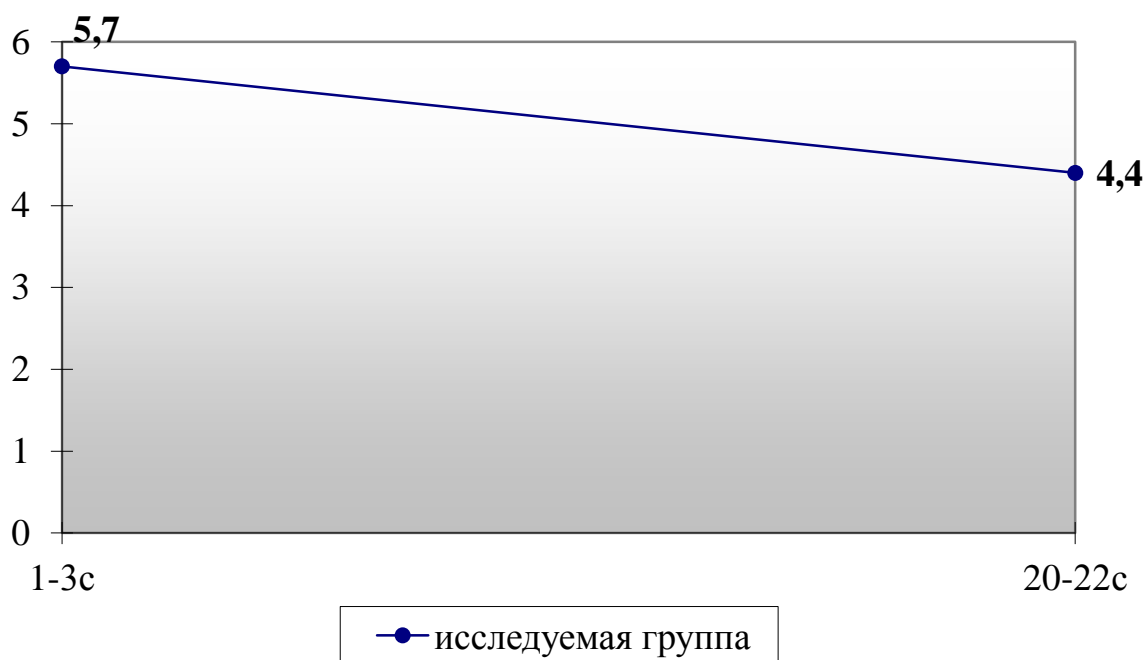
Необходимо отметить динамику нормализации реологических свойств крови (таблица 4.3).

**Таблица 4.3.- Динамика стабилизации гемореологии у больных с ишемической болезни сердца на фоне лечения (M±m)**

Показатель	Стандартные данные	Исследуемая группа n=101	
		1 сутки	15 сутки
Фибриноген, г/л	3,88±0,66	5,7±0,15	4,4±0,15 P<0,001
Фибриноген «В» %	15,3	53,3	35,1
Протромбиновый индекс, %	95,1±1,2	121,5±1,5	109,1±1,1 P<0,001
Вязкость крови, сп	3,55±0,04	5,35±0,04	4,17±0,04 P<0,001
Вязкость плазмы, сп	1,04±0,01	2,15±0,05	1,10±0,03 P<0,001
Фибринолитическая активность %	47,6±2,0	31,8±2,3	42,0±1,1 P<0,001

*P- достоверность к началу лечения (1 сутки)*

У лиц исследуемой группы концентрация фибриногена снизилась статистически значимо и после стационарного лечения составила 4,4±0,15 г/л, в то время как до лечения равнялась 5,7±0,15 г/л (рисунок 4.4).



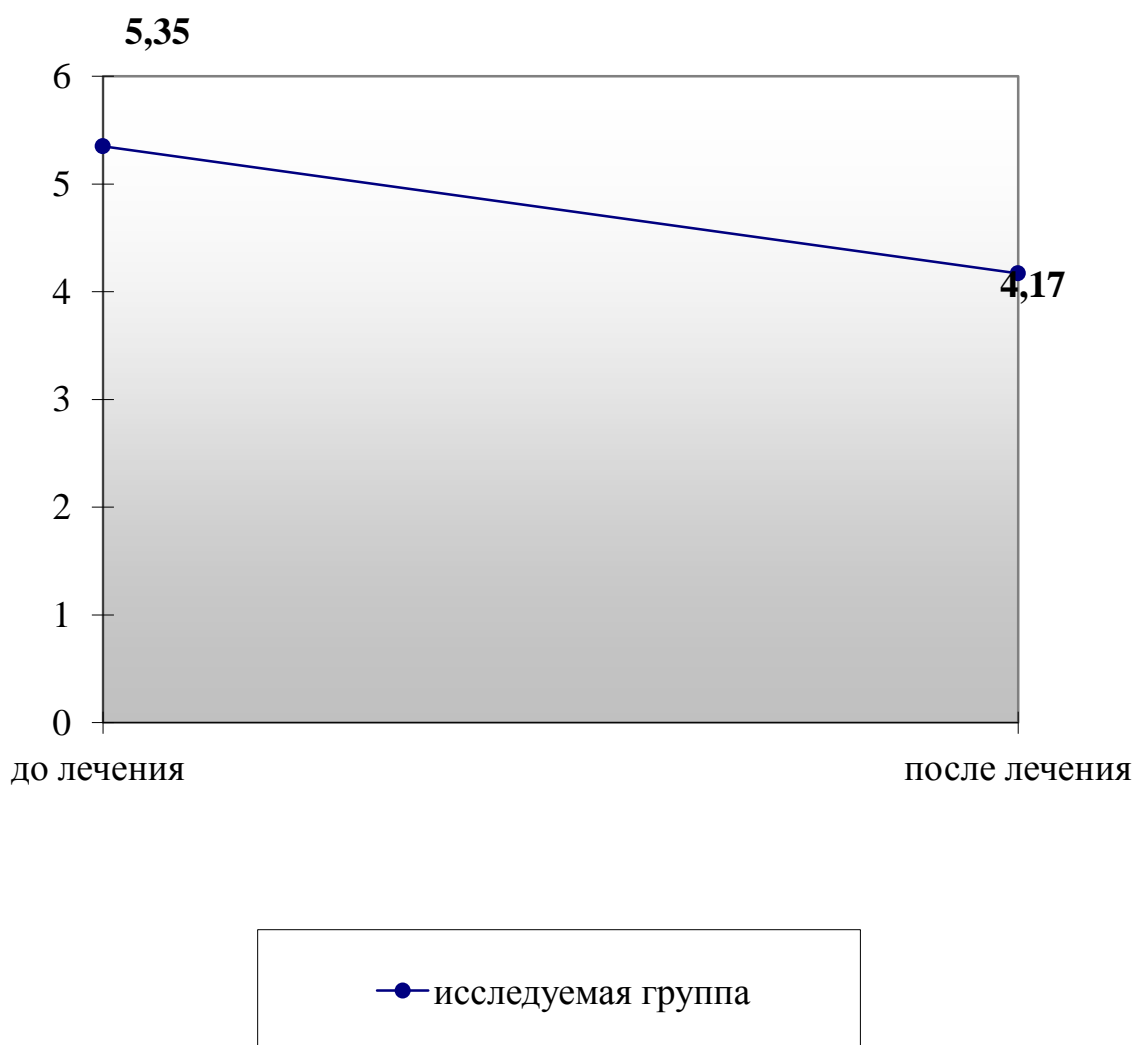
**Рисунок 4.4.- Показатель нормализации уровня фибриногена (г/л)**

На ряду с уменьшением функционального фибриногена к окончанию курса терапии фиксировалось существенное понижение фибриногена «в» согласно данным этанолового теста (таблица 4.3). Число тромбоцитов никак не обнаружило значительных отличий и приравнялось 187,5 тыс.



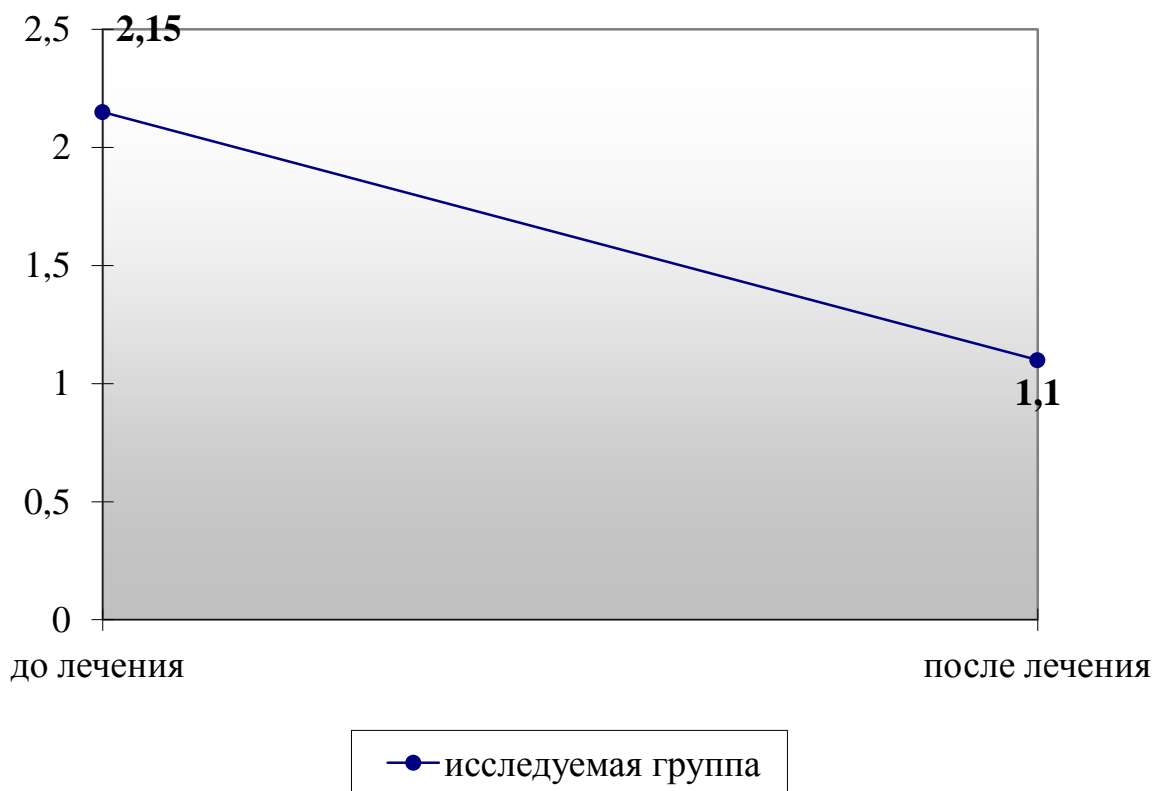
**Рисунок 4.5.- Показатель нормализации уровня фибриногена «В» (%)**

Сопоставительное исследование характеристик системы свертывания крови после терапии указывает на то, что стандартное лечение в комплексе с ингибиторами КК и антиоксидантами значительно снижает вязкость крови. Первоначальная степень вязкости крови равнялась  $5,35 \pm 0,04$  сп и следовательно после терапии достигла уровня  $4,17 \pm 0,04$  сп (рисунок 4.6). Подобная ситуация отмечается и с вязкостью плазмы. С исходного показателя ( $2,15 \pm 0,05$  сп) снизилась до  $1,10 \pm 0,03$  сп (рисунок 4.7).

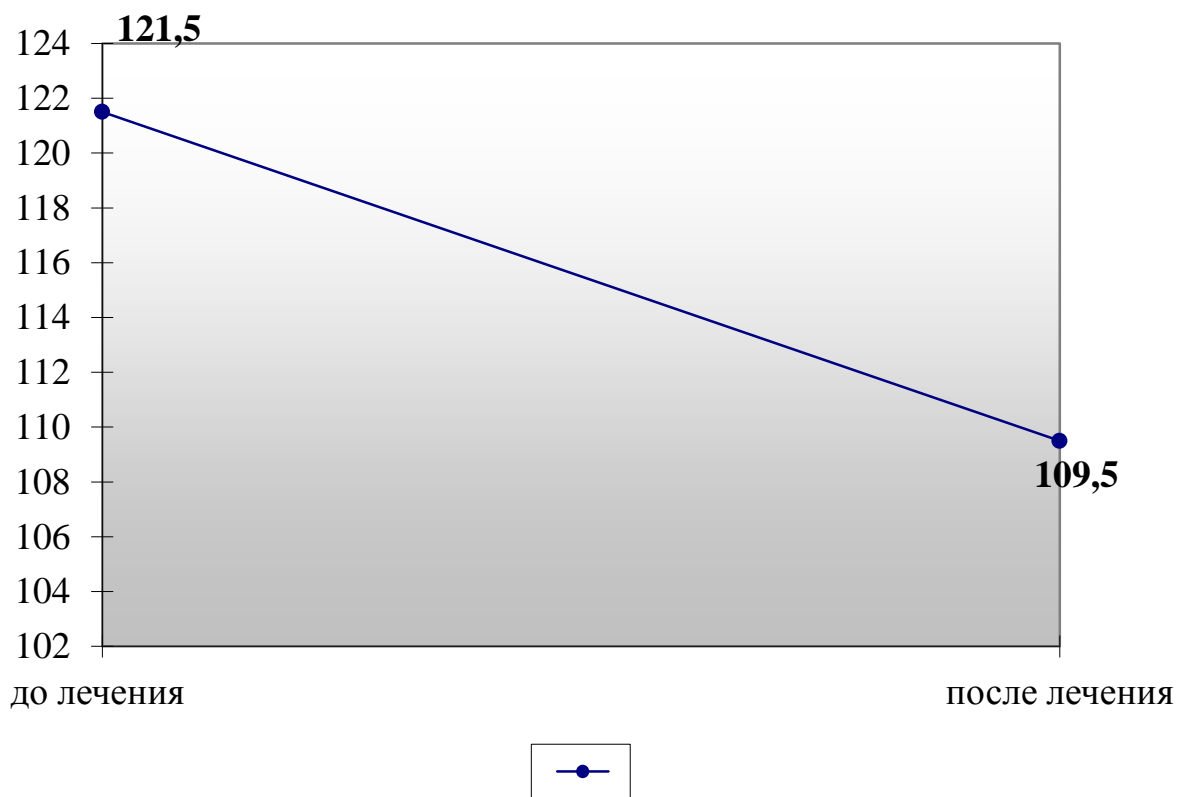


**Рисунок 4.6.- Показатель нормализации вязкости крови (сп)**

Показатели динамики протромбинового индекса указывают, что уровень протромбинового индекса после лечения уменьшается статистически значимо по сравнению с показателями до лечения (рисунок 4.8).

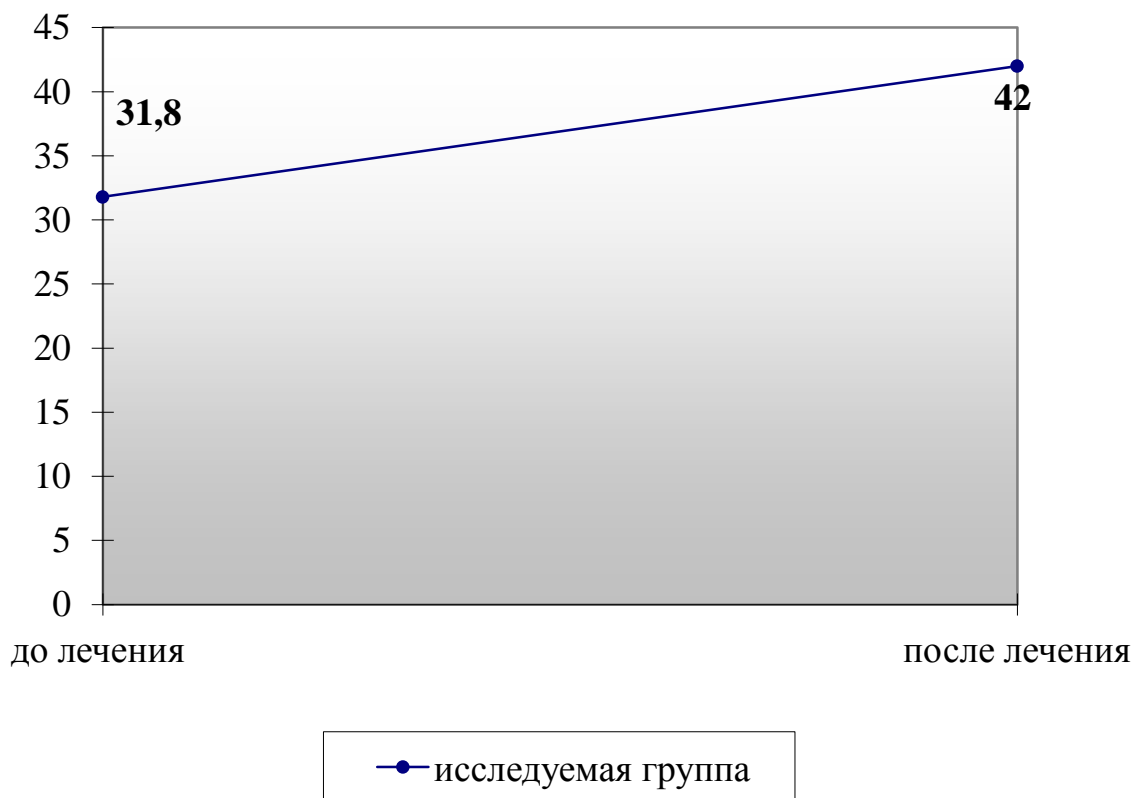


**Рисунок 4.7.- Показатель нормализации вязкости плазмы (сп)**



**Рисунок 4.8.- Показатель нормализации протромбинового индекса (%)**

Изучение характеристик фибринолитической активности крови выявило статистически важную направленность к повышению, тем не менее, не достигли уровня контрольной группы. Данный показатель равнялся  $31,8 \pm 2,3\%$  до и  $42,0 \pm 1,1\%$  после терапии соответственно (рисунок 4.9).



**Рисунок 4.9.- Показатель нормализации фибринолитической активности (%).**

Отсюда следует, что в ходе терапии пациентов с ИМ на фоне использования ингибиторов КК, антиоксидантов и кардиопротекторов, отмечается уменьшение свертываемости и увеличение деятельности фибринолитических процессов.

Уменьшение сокращения миокарда на протяжении длительного времени при ИМ за счёт образования некроза и податливость миокарда является неблагоприятным условием и может привести к осложнениям ИМ. В то же время возникают нарушения объёмных параметров сердца.

Принимая во внимание эти изменения, мы изучили показатели ЭхоКГ параметров с целью наблюдения изменения динамики фракции выброса, как один из показателей функциональной способности сердца, до и после лечения. Также нами было проведено исследование пороговой мощности тредмил теста по протоколу Bruce до и после лечения (таблица 4.4).

**Таблица 4.4.- Динамика фракции выброса**

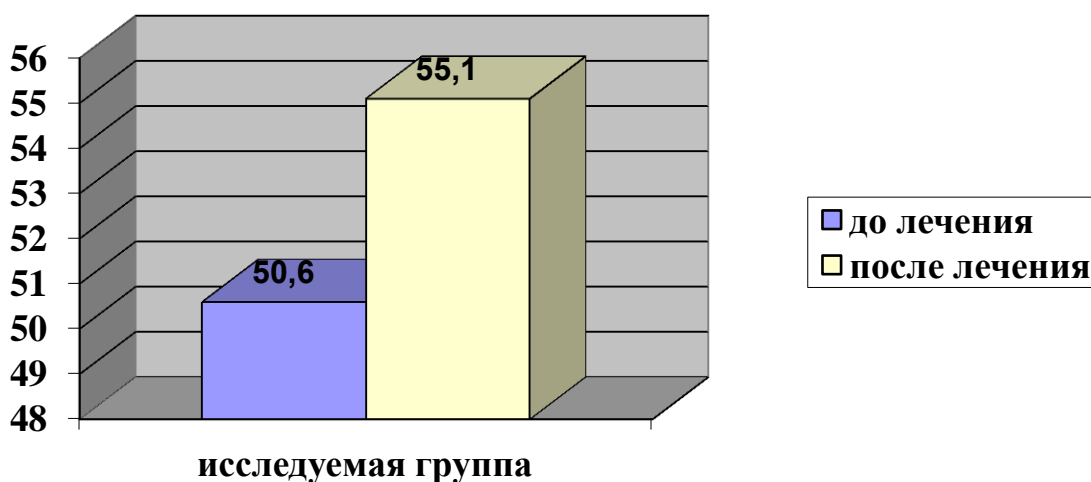
ЭхоКГ показатели	Стандартные данные	Исследуемая группа n=101	
		1 сутки	15 сутки
Пороговая мощность (Вт)	95±0,5	65±2,1	85±0,5 P<0,001
Фракция выброса, %	68,7±3,2	50,6±2,2	55,1±1,6 P<0,01

Примечание: P достоверность по сравнению с исходными данными (1сутки)

Детальный анализ динамики фракции выброса свидетельствует о различной степени дилатации ЛЖ у больных, данные которых достоверно превосходят по сравнению с контрольными данными.

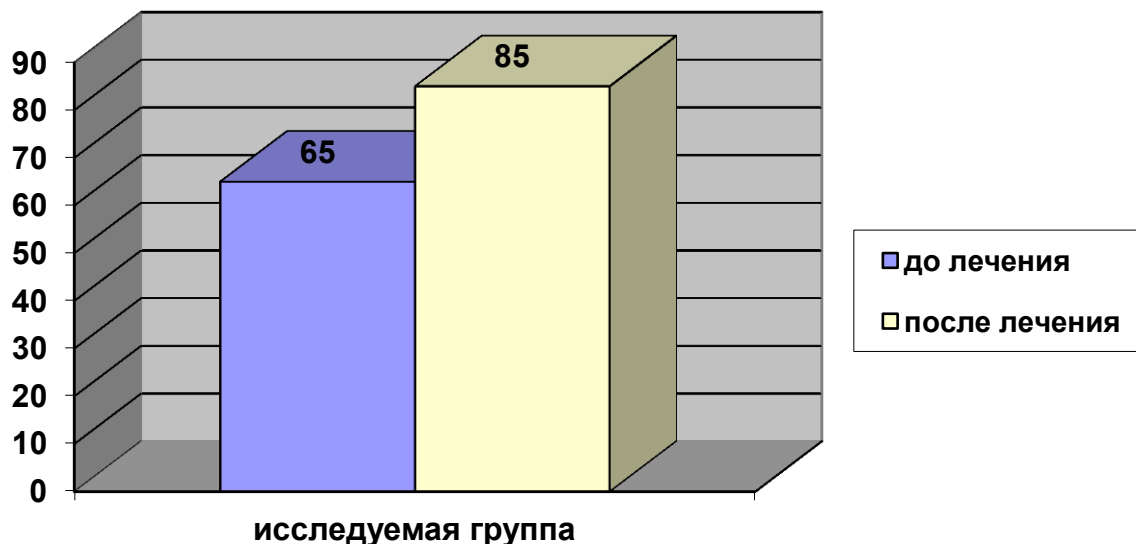
При сопоставлении полученных данных до и после терапии выявлено улучшение показателей фракции выброса.

Уровень фракции выброса значительно улучшился. Этот показатель увеличился с 50,6% до 55,1% (рисунок 4.10).



**Рисунок 4.10.- Динамика увеличения ФВ (%)**





**Рисунок 4.11.- Динамика изменения порога мощности (тредмил тест (Вт))**

Таким образом, результаты определения показателей фракции выброса и пороговой мощности свидетельствуют о том, что при комплексной терапии с антиоксидантами, кардиопротекторами и ингибиторами КК, состояние систолической функции миокарда статистически значимо улучшается. Следовательно, считается необходимым применение такого лечения как дополнительной при терапии стволовыми клетками, для улучшения неоангиогенеза и регенерации миокарда.

## Глава 5. Обсуждение полученных результатов

Недостаток репродуктивной возможности кардиомиоцитов (КМЦ) зрелых млекопитающих явилось общепринятым прецедентом: КМЦ никак не самовозобновляются, а замена повреждённого миокарда совершается главным образом за счёт пролиферации фибробластов [189]. Общепринято рассматривать, то что у взрослых масса сердечной мышцы связана с увеличением объемов клеток миокарда, а не с их количеством. Однако в последнее время получены данные, свидетельствующие о принципиальной возможности репликации кардиомиоцитов [57, 66, 97, 110, 111]. Однако кардиомиоциты делятся только в участках сердца, прилегающих к очагу некроза. В зоне ишемии (Kajstura J.) не обнаруживаются делящиеся клетки сердца, поэтому полноценной регенерации миокарда в зоне инфаркта не отмечается, и погибшие клетки замещаются рубцовой тканью, что в конечном итоге ведёт к постинфарктному ремоделированию сердца, развитию сердечной недостаточности, электрической нестабильности сердца и возникновению внезапной сердечной смерти [186, 213].

Процветание технологии в области биологии как молекулярном так и клеточном, превратило клетку не только в предмет влияния, но и в орудие для излечения множества болезней. За последние 20-30 лет накоплен опыт клинико-экспериментальных исследований, подтверждающий достаточную эффективность метода лечения ИБС стволовыми клетками [184].

Несмотря на достижения в области кардиологии при лечении ИБС, как хирургические, так и консервативные, мониторинг данной группы пациентов остаётся негативным [3, 10, 11, 12, 13]. Именно это послужило для выхода из ситуации в поиске новых методов лечения категории больных с ИБС на основе достижений молекулярной биологии и генетики. Многие учёные считают, что для улучшения и восстановления перфузии миокарда необходима стимуляция не столько ангиогенеза (новообразование капилляров от уже существующих сосудов внутри функционирующей сосудистой системы), сколько васкулогенеза — образования сосудов *de novo* из ангиобластов -

предшественников эндотелиальных клеток, то есть повторной реорганизации сети артериол и капилляров [15, 126].

В последние годы исследования выявили вероятность извлечения предшественников эндотелиоцитов из костного мозга взрослых. На сегодняшний день для терапии ИБС, широкое применение получили аутологичные стволовые клетки - плюрипотентные клетки- предшественники, экспрессирующие поверхностный антиген CD133+, которые получают методом иммуно-магнитной сепарации. Аутологичные мононуклеарные клетки костного мозга (CD133+) обладают способностью дифференцироваться в эндотелиальные клетки вызывая мио и ангиогенез, угнетают процесс апоптоза и содействуют улучшению функционирования органов-мишеней [45, 177].

Популяция CD133+ являются предшественниками гемопоэтических клеток и значится одной с наиболее заманчивых в намерении применения аутологичной клеточной терапии [Волковская]. На сегодняшний день имеется уже много сообщений по применению аутологичных стволовых клеток CD133+ при лечении ИБС, доказана их безопасность и эффективность (улучшение перфузии в области миокарда, где проводилась имплантация CD 133+, а также некоторое улучшение сократительной функции миокарда ЛЖ,. [91, 135, 153, 157, 169].

В этой связи нами проведена попытка клеточной терапии аутологичными стволовыми клетками костного мозга CD 133+. В рамках данной работы нами была поставлена задача:

Оценить безопасность и степень влияния клеточных технологий (MNBMSC CD 133<sup>+</sup>) на эффективность непрямой реваскуляризации ишемизированного миокарда по данным сцинтиграфии.

С целью решения данного вопроса нами было исследовано 15 больных ИБС, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения II-IV ФК.

Результаты наших исследований продемонстрировали техническую возможность и надежность операции аутологичной трансплантации мононуклеарных стволовых клеток костного мозга CD 133+ в миокард ЛЖ.

Динамический мониторинг за больными в сроки до, через 1,3,6,и 9 месяцев после клеточной терапии говорит об оптимальной переносимости и улучшении клинического состояния пациентов, что проявилось в переход ниже функционального класса стенокардии и увеличении толерантности. Фиксировалось повышение качества гемодинамических характеристик — увеличение ФВ левого желудочка, снижение объёмных характеристик (КДО, КСО).

У всех пациентов наблюдался достоверный рост ОФВ в отдаленный период. Так, средняя ФВ исходно составил  $50,0 \pm 9\%$ , после лечения составил  $58,0 \pm 9\%$ . Порог мощности при проведении тредмил теста по протоколу Bruce вырос до 250 Вт, в то время как исходный показатель в среднем составил 67 Вт.

Сравнительно до и после операции выявлены статистически значимые улучшения КДО и КСО ЛЖ. Так, КДО после отдаленной терапии составил  $109 \pm 25$ , в то время как исходный показатель составлял  $114 \pm 25$ . КСО после отдаленной терапии (9мес) составил  $64 \pm 18$ , в то время как исходный показатель составлял  $75 \pm 19$ .

Следовательно, у обследуемых нами пациентов регистрируется положительная динамика сократительной функции миокарда.

Обращает внимание также оценка результатов лечения перфузии миокарда (по данным ОФЭКТ с МИБИ Tc99m) через 1 и 9 месяцев после процедуры.

У больных ИБС регистрируется статистически важный рост накопления радиофармпрепарата при нагрузке в запоздалые сроки уже после процедуры (к 9 месяцу). Исследование проводилось в трех сегментах: передне-перегородочной, ниже-перегородочной и верхушечной сегментах. Исследования показывают, что в передне-перегородочной области сердца из 8 больных которые прошли повторное обследование на перфузии миокарда, у 5 пациентов наблюдается значительный рост перфузии миокарда и у 3 остальных идет ухудшение перфузии. В нижнеперегородочной области улучшение перфузии миокарда наблюдается у 7 пациентов и у 1 пациента наблюдается

ухудшение перфузии миокарда. В верхушечной области у 6 пациентов и только у 2 пациентов идёт ухудшение перфузии миокарда. Средний показатель перфузии миокарда у обследуемых до лечения составлял 62,12%, 52,75% и 52,37% в передне-перегородочной, ниже-перегородочной и верхушечной областях соответственно. В отдаленный период после клеточной терапии (9 мес) средняя перфузия миокарда составила 67,37%, 60% и 59,75% в в передне-перегородочной, ниже-перегородочной и верхушечной областях соответственно.

Как показывают данные нашего исследования, перфузия миокарда в нарушенных его зонах в большинстве случаев увеличилась. Однако встречаются случаи неэффективности клеточной терапии. Это объясняется прогрессирующим атеросклерозом коронарных сосудов, несвоевременным приемом лекарств, отмена приема лекарств и плохие социально-экономические условия, что ухудшает доступность к лекарственным препаратам.

Подводя итоги, можно уверенно заявить, что применение стволовых клеток CD 133+ приводит к увеличению сократительной способности и переносимости пороговой силы. Увеличение миокардиального резерва позволяет объяснить достоверное повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение качества жизни больных после операции.

Выявленное статистически значимое улучшение функциональных резервов миокарда и статистически значимое увеличение перфузии миокарда в большинстве случаев, сочетающееся с клинически улучшенной динамикой, дает возможность допустить присутствие факта положительного результата от процедуры трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга (CD 133+).

Таким образом, терапевтический ангиогенез и регенерация миокарда с использованием клеточных технологий представляется перспективным направлением лечения у неоперабельных пациентов с сердечной недостаточностью. При этом наиболее доступным и малоинвазивным методом считается интракоронарное введение стволовых клеток. В этой связи

представляются интересными результаты лечения больных с ИБС комплексной терапией с применением кардиометаболитов.

Важную роль в патогенетических механизмах формирования ИБС играют ККС и свертывающая системы крови. Это создает необходимость разработки путей управления и коррекции данных сдвигов. Когда уровень блокаторов КК увеличивается, возникает задача об поддержки активности брадикинина, а при чрезмерной выработке компонентов кининов, необходимо подавлять этот процесс. Анализ компонентов ККС до лечения у больных с постинфарктным кардиосклерозом указывает на состояние активности, который проявляется в компенсаторном повышении уровня КК из-за повышенного процесса кининогенеза. Из-за интенсивности кининогенеза снижается уровень ПКК (до  $40,2 \pm 0,43$  нмоль/мл) и А-1 антитрипсина (до  $16,25 \pm 0,38$  МЕ) А-2 макроглобулина (до  $3,2 \pm 0,27$  МЕ). Подобный статус ККС обеспечивает правильный баланс кининов в организме.

С физиологической точки зрения все системы организма не способны выдерживать чрезмерную долгую активацию. Следует выделить то, что в дальнейшем в фоне усугубления атеросклероза при ИБС, существует возможность нарушения равновесия кининов, приводящая к истощиванию ККС. Данный факт способствует развитию сердечной патологии, расстройству микроциркуляции, нарушению свертываемости крови, кроме того приводит к обострению болевого синдрома, ухудшению ишемии, приводящее к некрозу.

Исследования показывают, что применение контрикала, как ингибитора КК оказывает благоприятно на течение ИМ, т.е. влияет на болевой фактор и нормализацию уровня ККС. самым опасным для пациентов с ИБС является безмерная активность ККС и первой задачей практического врача является снижение уровня КК. Имеются много природных ингибиторов КК, однако наиболее распространенным из них оказались трасилол (Венгрия), а также контрикал (ГДР). Еще в 60-е годы применение данных препаратов в практической кардиологии показали обнадеживающий результат. В то же время

нарушение свертывающей системы крови создаёт опасность развития тромбов, что является риском развития ИМ.

Учитывая вышеизложенное, нами была проведена работа по исследованию влияния кардиопротекторов и корректоров ККС на состояние ККС и реологических свойств крови в комплексе с традиционным лечением.

Было проведено стационарное лечение 101 больного ИБС с постинфарктным кардиосклерозом. У 75 наблюдаемых выявлена НК I-III степени (по NYHA). В качестве контроля выбраны стандартные данные. В этой группе преобладали мужчины - 75 человек (75%) и 26 женщин (25%). Возраст пациентов колебался от 41 до 76 лет и составил в среднем  $60 \pm 15,5$  лет (таблица 4.1). В качестве контроля ко второй группе выбрали 20 практически здоровых людей.

Больные жаловались на ограниченную физическую активность, плохой сон, одышку, боли в области сердца при физической нагрузке, постоянное плохое настроение.

В комплекс лечения исследуемых пациентов кроме традиционных лекарственных препаратов (нитраты, В-адреноблокаторы, противоаритмические, гепарин, и т.д.), были добавлены в качестве кардиопротектора Вазонат, с целью коррекции дисбаланса ККС контрикал (Гедеон Рихтер) и в качестве метаболической терапии Карнилев. Инъекции контрикала проводили каждый день медленно в/в по 2,0 мл на протяжении 10 дней. Вазонат применяли по 5 мл в/в на протяжении 3 недель. В качестве контроля выбраны стандартные данные. Препарат Карнилев (Левокарнитин) назначали по 200 мг/кг/сут в 4 приёма в течение 10 дней.

После лечения через 20 дней больные чувствовали себя лучше, так у них увеличилась физическая активность, они реже стали применять нитроглицерин, улучшился сон, прилив жизни и хорошее настроение. Порог мощности при проведении тредмил теста по протоколу Bruce вырос до 85 Вт, в то время как исходный показатель в среднем составил 65 Вт (рисунок 4.11).

Исследование компонентов ККС проводилось в 1 и 20 сутки после лечения.

Анализ компонентов ККС до лечения у больных с постинфарктным кардиосклерозом указывает на состояние активности, который проявляется в компенсаторном повышении уровня КК ( $15,25 \pm 0,35$  нмоль/мл ) из-за повышенного процесса кининогенеза. Интенсивный кининогенез снижает уровень ПКК , А-1 антитрипсина и А-2 макроглобулина. Все эти нарушения, на фоне дальнейшего усугубления атеросклероза при ИБС, приводят к дисбалансу кининов, приводящая к истощиванию ККС.

Вышеизложенная целесообразность нормализации баланса кининов, несомненно, будет усиливать эффективность медикаментозной терапии, а также может быть использован как профилактика осложнений до клеточной терапии.

В динамике, концентрация КК у пациентов с ИМ уменьшается на фоне терапии. Так, КК до лечения составил  $15,25 \pm 0,35$  и к концу лечения снизился на 2,00 % и составил  $14,95 \pm 0,38$  нмоль/мл (рисунок 13). До лечения ПКК у больных составил  $40,2 \pm 0,2$  нмоль/мл. Через 20 дней после лечения уровень ПКК составил  $46,95 \pm 0,6$  нмоль/мл, т.е. увеличился на 16,79% (рисунок 4.2).

Степень ингибиторной ёмкости более чётко увеличивался. Степень А-2 макроглобулина ключевого ингибитора КК перед началом лечения находился на уровне  $3,2 \pm 0,27$  ИЕмл. К окончанию лечения степень ингибиторной деятельности А-2 макроглобулина вырос на 60,93 % и дошёл до уровня нормы в сравнении с контрольной группой, т.е. составил  $5,15 \pm 0,27$  (рисунок 15). Уровень А1-антитрипсина до лечения составил  $16,25 \pm 0,38$ . На 20 день терапии уровень А1-антитрипсина вырос на 34,15% и составил  $21,8 \pm 0,5$  (рисунок 4.3).

Изучение характеристик ККС крови к 20 суткам в процессе терапии и наблюдения показал, что происходит нормализация компонентов ККС, который характеризуется в снижении КК и увеличении уровня ПКК, А-2 макроглобулин и А1-антитрипсина. Исследование показателей компонентов



ККС показывает, что стабилизация показателей кининов отчетлива на фоне назначенных препаратов (таблица 4.2).

Следовательно, терапия с использованием контрикала, нацеленная на нормализацию отклонения ККС содействует стремительной и подходящей стабилизации ККС. На фоне терапии ПКК накапливается, угнетается активность КК, стабилизируется уровень ингибиторных ёмкостей КК, который приводит к нормализации состояния пациентов..

Необходимо отметить динамику нормализации реологических свойств крови (таблица 4.3).

У лиц исследуемой группы концентрация фибриногена снизилась статистически значимо и после стационарного лечения составил  $4,4 \pm 0,15$  г/л, в то время как до лечения равнялась  $5,6 \pm 0,15$  г/л (рисунок 3.2).

На ряду с уменьшением функционального фибриногена к окончанию курса терапии фиксировалось существенное понижение фибриногена «В» согласно данным этанолового теста (рисунок 4.5) число тромбоцитов никак не обнаружило значительных отличий и приравнялось 187,5 тыс.

Сопоставительное исследование характеристик системы свертывания крови после терапии указывает на то, что стандартное лечение в комплексе с ингибиторами КК и антиоксидантами значительно снижает вязкость крови. Первоначальная степень вязкости крови равнялась  $5,35 \pm 0,04$  сп и следовательно после терапии достигла уровня  $4,17 \pm 0,04$  сп (рисунок 4.6). Подобная ситуация отмечается и с вязкостью плазмы. С исходного показателя ( $2,15 \pm 0,05$  сп) снизилась до  $1,10 \pm 0,03$  сп (рисунок 4.7).

Показатели динамики указывают, что уровень протромбинового индекса уменьшается статистически значимо по сравнению с показателями до лечения (рисунок 4.8).

Изучение характеристик фибринолитической активности крови имело статистически важную направленность к повышению, тем не менее не достигло уровня контрольной группы. Данный показатель равнялся  $31,8 \pm 2,3\%$  до и  $42,0 \pm 1,1\%$  после терапии соответственно (рисунок 4.9).

Отсюда следует, что в ходе терапии пациентов с ИМ на фоне использования ингибиторов КК, антиоксидантов и кардиопротекторов, отмечается уменьшение свертываемости и увеличение деятельности фибринолитических процессов.

Уменьшение сокращения миокарда на протяжении длительного времени при ИМ за счёт образования некроза и податливости миокарда является неблагоприятным условием и может привести к осложнениям ИМ. В то же время возникают нарушения объёмных параметров сердца.

Принимая во внимание эти изменения, мы изучали показатели ЭхоКГ параметров с целью наблюдения изменения динамики фракции выброса, как один из показателей функциональной способности сердца, до и после лечения. Также нами было проведено исследование пороговой мощности тредмил теста по протоколу Bruce до и после лечения (таблица 4.4).

Детальный анализ динамики фракции выброса свидетельствует о различной степени дилатации ЛЖ у больных, данные которых достоверно превосходят по сравнению с контрольными данными.

При сопоставлении полученных данных до и после терапии выявлено улучшение показателей фракции выброса..

Уровень фракции выброса значительно улучшился. Этот показатель увеличился с 50,6% до 55,1% (рисунок 4.10).

Также наблюдается изменение пороговой мощности. При сравнении пороговой мощности до и после лечения наблюдается статистически значимое изменение в сторону улучшения. Так, пороговая мощность увеличился с 65Вт до 85 Вт (рисунок 4.11)

Таким образом, результаты показателей фракции выброса и пороговой мощности свидетельствуют о том, что при комплексной терапии с антиоксидантами, кардиопротекторами и ингибиторами КК, состояние систолической функции миокарда статистически значимо улучшается.

Следовательно, диктуется необходимость применения такого лечения как дополнительного при терапии стволовыми клетками, для улучшения неоангиогенеза и регенерации миокарда.

## Заключение

### Основные научные результаты диссертации

1. Использование сцинтиграфии с применением радиопрепарата МИБИ, меченного  $Tc^{99m}$ , является информативным методом оценки регенерации миокарда [1-А, 6-А, 9-А, 10-А, 16-А, 18-А, 20-А].
2. Лечение больного ИБС собственными стволовыми клетками костного мозга (CD 133+) является новым и безопасным методом [1-А, 3-А, 5-А, 7-А, 8-А, 10-А, 13-А, 16-А, 20-А, 22-А, 24-А].
3. Усовершенствование местной и массовой сократимости миокарда, клинических и гемодинамических характеристик уже после применения аутологичных клеток - CD 133+, вероятно, указывает на процессы регенерации в миокарде при состояниях ишемии [1-А, 3-А, 5-А, 8-А, 9-А, 10-А].
4. Однократное использование стволовых клеток костного мозга (CD 133+) у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом оказывает влияние на процесс регенерации миокарда по данным сцинтиграфии с использованием радиопрепарата МИБИ, меченного  $Tc^{99m}$  в течение 3,6 и 9 месяцев [5-А, 8-А, 11-А, 13-А, 20-А, 22-А, 24-А].
5. Вариабельность уровня ингибиторов КК указывает о пополнении запасных потенциалов кининов, что проявляется в увеличении  $\alpha 1$ -антитрипсина и  $\alpha 2$ -макроглобулина, а перемена частей ККС в биохимическую регуляцию способна оставаться условием-предиктором инфаркта миокарда [2-А, 4-А, 12-А, 15-А, 17-А, 21-А, 23-А].
6. Применение Контрикала и Вазоната нормализуют баланс компонентов ККС, оказывают кардиопротекторное действие, улучшают гемореологию и микроциркуляцию миокарда, что, в свою очередь предохраняет от возможного повторного инфаркта миокарда [2-А, 4-А, 12-А, 14-А, 17-А, 21-А, 23-А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Разработанная методика использования стволовых клеток костного мозга (CD133+) рекомендуется для дальнейшего продолжения научно-исследовательских работ по клеточной терапии ИБС.

Для качественного анализа оценки эффективности клеточной терапии ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, рекомендуется использование сцинтиграфии с радиопрепаратом МИБИ, меченный Tc99m, а также для визуальной оценки неоангиогенеза миокарда необходимо проведение коронарографии.

С целью эффективности клеточной терапии ИБС рекомендуется интракоронарный метод доставки стволовых клеток с помощью ангиографии.

Во избежание ухудшения состояния кровообращения миокарда, необходима коррекция ККС и гемореологических свойств крови.

## Список литературы

### Список использованных источников

1. Агеев Ф.Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, «качество жизни» и прогноз больных с различными стадиями сердечной недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.06 / Агеев Фаиль Таипович. - М., 1997.- 58 с.
2. Александрова Е.Б. Оптимизация подходов к превентивной терапии хронической сердечной недостаточности в амбулаторно-поликлинических условиях / Е.Б. Александрова, Б.А. Сидоренко, А.Я. Ивлева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 2. – С. 161-166.
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. Беленков Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. – № 2. – С. 6-16.
5. Беленков Ю.Н. Медикаментозные пути улучшения прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев Ф.Т. Агеев -М.: Инсайт, 1997. - 77 с.
6. Беленков Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев -М.: Медиа Медика, 2000. - 123 с.
7. Белов Ю.В. Наш опыт хирургического лечения ишемической болезни сердца / Ю.В. Белов, А.А. Мартынов, А.Б. Степаненко // Первый Всесоюз. Съезд сердечно-сосудистых хирургов. - М., 1990. - Т.2. - С.111- 112.

8. Белов Ю.В. Реконструктивная хирургия при ишемической болезни сердца: автореф. дис... д-ра мед.наук : 14. 01. 26. / Белов Ю.В. - Москва, 1987. - 25 с.
9. Берсенев А.В. Клеточная трансплантология-история, современное состояние и перспективы / А. В. Берсенев// Гены и клетки. – 2005. – № 1. – С. 49-56.
10. Бова А.А. Хроническая сердечная недостаточность: состояние проблемы, современные подходы к лечению. / А.А. Бова // Медицинские новости. – 2002. - № 2. - С. 3-12.
11. Бокерия Л.А. Клеточная терапия: взгляд клинициста (нынешнее состояние проблемы и основные направления будущих исследований в кардиологии) / Л.А. Бокерия, И.И. Беришвили, И.В. Солнышков // Бюлл. НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. – 2008. – Т. 9. – № 3. – С. 5-16.
12. Бокерия Л.А. Резидентные стволовые кардиомиоциты человека: роль в клеточном гомеостазе и регенерации миокарда / Л.А. Бокерия, М.В. Еремеева, Ю.А. Чудиновских // сердечно-сосудистые заболевания. – 2010. – Т. 11. – № 2. С. 41.
13. Бокерия Л.А. Клеточные технологии в медицине. / Л.А. Бокерия, В.А. Лищук, Е.В. Мосткова// Клиническая физиология кровообращения НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2005ю - № 2. -С.5-19.
14. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия - 2000. - М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001.
15. Волковская И.В. Возможности клеточных технологий при лечении сердечной недостаточности: дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.06 / Волковская Ирина Васильевна. – М., 2006. – 125 с.
16. Галяутдинов Г.С. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / Г.С. Галяутдинов, Е.А. Чудакова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – №. 1.

17. Голухова Е.З. Клеточная терапия в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии / Е.З. Голухова, Е.Е. Какучая // Креативная кардиология. – 2007. – № 1-2С. – С. 55-74.
18. Гринь В.К. Применение изогенных мезенхимальных стволовых клеток для коррекции постинфарктного рубца миокарда и регенерации кардиомиоцитов в эксперименте / В.К. Гринь, В.Ю. Михайличенко // Щорічник науков их праць Асоціації серцево-судинних хірургів України Серцево-судинна хірургія. – 2009. – № 17. – С. 115-118.
19. Дзизинский А.А. Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы/А.А. Дзизинский [и др.]: изд. Наука, Сибирскоеотд., - 1976.-С.14-39
20. Динамика изменения калликреин-кининовой и свёртывающей систем кровипри ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов [и др.] //Вестник Авиценны. – 2016. – №. 1. – С. 72-76.
21. Дыгай А. М. Клеточная терапия: новые подходы / А.М. Дыгай, Г.Н. Зюзьков // Наука в России–Москва: Изд-во «Наука. – 2009. – Т. 169. – № 1. – С. 4-8.
22. Жукова Н.С. Возможности использования стволовых клеток для лечения больных ишемической болезнью сердца. Часть I / Н.С. Жукова, И.И. Староверов //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. – №. 2. – С. 122-128.
23. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н.Ш. Загидуллин [и др.] //Кардиология. – 2010. – Т. 5. – С. 54-60.
24. Иванов С.Н. О нарушении микроциркуляции и тканевой диффузии кислорода при гиперлипидемии и ИБС / С.Н. Иванов, Б.М. Липовецкий // Физиол. человека. – 1990. – № 2. – С. 154-156.
25. Иммунологические аспекты трансплантации фетальных клеток / Г.Т. Сухих [и др.] // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1998. – Т. 126. – С. 178-181.



26. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. – № 2. – С. 63-68.
27. Ишемическая кардиомиопатия: отдаленные осложнения и их прогнозирование после изолированной реваскуляризации миокарда / Й.В. Вашкелите [и др.] // Кардиология.- 2006.-№6. -С. 16-20.
28. Клеточная кардиомиопластика–новейший метод лечения инфаркта миокарда / И.З. Борукаев [и др.] // Известия кабардино-балкарского государственного университета. – 2012. – № 1. С. – 36.
29. Комплексная оценка состояния калликреин-кининовой системы и вазодилатации у больных с ишемической болезнью сердца под влиянием терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / С.А. Лазарева [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 25. – №. 4 (175).
30. Конопляников М.А. Стволовые клетки для терапии ишемической болезни сердца: достижения и перспективы / М.А. Конопляников, В.А. Кальсин, А.В. Аверьянов // Клиническая практика. – 2012. – № 3. – С. 11.
31. Коняхин А.Ю. Современные патогенетические подходы к коррекции ишемии миокарда: дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.06 / Коняхин Александр Юрьевич. – М., 2007. – 336 с.
32. Коркин Ю. Г. Использование аутологичных моноклеарных клеток костного мозга в лечении больных с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом в условиях аортокоронарного шунтирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.06 / Коркин Юрий Геннадьевич. – Томск, 2008. – 30 с.
33. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишнева // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4-15.
34. Космачёва С.М. Стволовые клетки взрослых: проблемы получения, дифференцировки *in vitro*, перспективы клинического применения / С.М. Космачёва, М.В. Волк, М.П. Потапнев // Медицинские новости. – 2008. – Т. 9. – С. 5-9.

35. Куимов А.Д. Кининовая система крови в патогенезе и клинике ишемической болезни сердца: автореф.дис. ...канд. мед.наук : 14. 00.05. /Куимов А.Д. –Новосибирск.- 1971. -21с.

36. Кутафина Н.В. Механизмы функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза / Н.В. Кутафина, С.Ю. Завалишина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2012. – № 1.

37. Кухарчук А.Л. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки / А.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сирман. – Черновцы: Золотілітаври. – 2004. –505 с.

38. Лупанов В.П. Вторичная медикаментозная профилактика ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда / В.П. Лупанов // Медицинский совет. – 2013. – №. 3. – С. 86-91.

39. Мареев В.Ю. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. - 2002. -Т.3/ - №3. -С.109-115.

40. Маслов Л.Н. Использование цитокинов для стимуляции неоангиогенеза и регенерации сердца / Л.Н. Маслов, С.И. Сазонова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69. – № 5. – С. 70-76.

41. Маслюков А.К. Стволовые клетки и их применение в практической медицине / А. К. Маслюков, Т.Г. Сугачевская // <http://www.transplantology.com>.

42. Мезенхимальные стволовые и прогени торные клетки. Биологические свойства и перспективы использования / Г. Т. Сухих [и др.] // Фізіол. журн. – 2007. – Т. 53. – № 1. – С. 62-75.

43. Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга: свойства, функции, возможности использования в регенеративной и восстановительной терапии / И. В. Пыко [и др.] // Медицинский журнал. – 2007. – № 4-С. – С. 18-22.

44. Методические подходы к изучению калликреин-кининовой системы при инфаркте миокарда / О.А. Гомазков [и др.] // Кардиология. – 1972. – №. 6. – С. 25.

45. Муминджонов С.А. Возможности клеточной терапии при ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, М.А. Хидиров, Ш.Ф. Одинаев //Здравоохранение Таджикистана. – 2016. – №. 1. – С. 61-67.

46. Муминджонов С.А. Значение калликреин-кининовой системы крови в патогенезе ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, Ш.Ф. Одинаев, Х.Т. Файзуллаев // Известия Академии наук Республики Таджикистан. -2016.-№4. – С. 66-72.

47. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года /Мареев В. Ю. [и др.] //Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – № 7. – С. 379-472.

48. Никольский Н.Н. Эмбриональные стволовые клетки человека. Проблемы и перспективы / Н.Н. Никольский, И.А. Габай, Н.В. Сомова // Цитология. – 2007. – Т. 49. – № 7. – С. 529-537.

49. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда / Ю. И. Рагино [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 9. – С. 7-8.

50. Олимов Н. Х. Калликреин-кининовая система крови у больных с ишемической болезнью сердца / Н. Х. Олимов//Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2008. – Т. 51. – №. 5. – С.-377-381

51. Олимов Н.Х. Место метаболической терапии в нарушении экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда с проявлениями недостаточности кровообращения / Н.Х.Олимов, М.Д. Элтаназаров, Ш. Собитов // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2015. – Т. 58. – №. 7. – С.-640-646

52. Ольбицкая Л.И. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности / Л.И. Ольбицкая, С.Б. Игнатенко // Сердечная недостаточность. -2002. -Т.3. -№2. -С.87-91.

53. Омаров А.А. Морфофункциональная оценка вариантов непрямой реваскуляризации миокарда на модели хронической ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.44. / Омаров Ануар Абдыманапович. – Новосибирск , 2004. – 81 с.

54. Ощепкова Е. В. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг/ Е. В. Ощепкова, Ю. Е. Ефремова, Ю. А. Карпов //Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – №. 4. – С. 4-10.

55. Панченко Е.П. Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективные направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца / Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский // Кардиология. – 1996. – Т. 5. – С. 4-9.

56. Петренко А.Ю. Стволовые клетки. Свойства и перспективы клинического применения / А.Ю. Петренко, Ю.А. Хунов, Э.Н. Иванов. – Луганск: Пресс-экспресс, 2011.-368 с.

57. Полежаев Л.В. Факторы регенерации нерегенерирующих органов и тканей / Л. В. Полежаев // Вестник РАН. -2000. - № 70. -С.597-603.

58. Полиморфизм генов NO-синтетазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца / Д.А. Затейщиков [и др.] // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 11. — С. 28-32.

59. Практическая коагулология / М.А. Пантелеев, [и др.]; под ред. А.И. Воробьева. – М.: Практическая медицина, 2011. – 192 с.

60. Пронив Л.Н. Активность ККСК у больных с хронической ИБС с различными типами гиперлипидемией: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.05 / Пронив Л.Н. - Киев. - 1987. – 24с.

61. Раджабов М.Э. Лабораторно-биохимические предикторы формирования инфаркта миокарда: : дис. ... канд. мед.наук : 14.00.05. / Раджабов Музафар Эмомович. – Душанбе, 2009. – 105 с.

62. Регенерация миокарда: Пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтеративной и пластической недостаточности сердца / Л.М. Непомнящих [и др.] // Вестник РАМН. – 2010. – № 5. – С. 3-11.

63. Репин В.С. Эмбриональная стволовая клетка: от фундаментальных исследований в клинику / В.С. Репин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. – № 2. – С. 3-8.

64. Роль восстановления коронарного кровотока и оптимизации метаболизма кардиомиоцитов в лечении желудочковых аритмий высоких градаций ишемического генеза / Т.В. Трешкур [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 69-76.

65. Рубина К.А . Резидентные клетки-предшественники в сердце и регенерация миокарда / К.А . Рубина, В.С. Мелихова, Е.В. Парфенова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 2. – № 1. – С. 29-35.

66. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации / П. П. Румянцев -Л.: Наука, 1982. -87 с.

67. Селье Г. (Selyeg) На уровне целого организма / Г. Селье. - М. 1972. - 4 С.

68. Селье Г. (SelyeG) Очерки об адаптационном синдроме: пер. с англ./под ред В.И. Кандророва и А.А. Рогова. – М.,Медгиз, 1960. - 45 с.

69. Сергиенко И.В. Факторы коронарного ангиогенеза и влияние на них различных методов лечения у больных ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.01.05. / Сергиенко Игорь Владимирович.– М., 2009. – 37с.

70. Современные подходы к прогнозированию кардиальных осложнений у больных ишемической болезнью сердца /Ф.И. Одинаев [и др.] //Вестник Авиценны. – 2011. – №. 4. – С. 156-161.

71. Состояние системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после операции реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце / Н. Л. Пак [и др.] // креативная кардиология. – 2011. – № 2. – С. 60-70.

72. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда / Ю.Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2003. –Т.4.–№4.–С. 168-173.

73. Суровикина М.С. Кининовая система плазмы крови при патологических процессах / М.С. Суровикина // Кинины и кининовая система крови. М., - 1976. -С.21-33

74. Темникова Е.А. Приверженность к терапии пациентов старческого возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Темникова, Г.И. Нечаева // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27. – № 1. – С. 156-160.

75. Факторы риска тромботических осложнений и прогноз у больных с хронической формой ишемической болезни сердца / А.Л. Комаров [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 11. – С. 4-10.

76. Фомичев А. В. Клинико-морфологическая оценка метода трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией моноклеарной фракции аутологичного костного мозга в хирургии ИБС (клинико-экспериментал : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.44 / Фомичев Алексей Вячеславович.- Новосибирск, 2009.- 140 с.

77. Характеристика насосной функции сердца после трансплантации фетальных кардиомиоцитов и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в криповреждённый миокард / И.В. Потапов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2003. - № 3. - С.50-55.

78. Цыпленкова В.Г. К вопросу о возможности восстановления и дифференцировки «гибернирующих» дедифференцированных кардиомиоцитов / В.Г. Цыпленкова, В.А. Федосеев, Т.В. Писцова, О.Ю. Гурина // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – № 12. . – С. 67

79. Штатолкина М.А. Значение циркулирующих в крови стволовых клеток костного мозга и фактора стволовых клеток в процессах восстановительной регенерации у больных инфарктом миокарда: дис. ... канд. мед.наук : 14.01.05 / Штатолкина, Марина Александровна. – Томск, 2010. – 181 с.

80. Шукуров Ф.А. Физиология человека / Ф.А. Шукуров. Душанбе - 2013.-324 с.

81. Шумаков В.И. Трансплантология / В.И. Шумаков.- М.: Медицина, 1995.-391 с.

82. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков [и др.] // Журнал Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. – № 6. – С. 333-338.

83. Явелов И.С. Антитромботическая терапия после обострения коронарной болезни сердца у больных, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов / И.С. Явелов // Сердце. – 2010. – Т. 9. – № 2. – С. 79-89.

84. (Rosengart ТК) Angiogenic gene therapy in patients with nonrevascularizable ischemic heart disease: a phase 2 randomized, controlled trial of AdVEGF121 (AdVEGF121) versus maximum medical treatment / D.J. Stewart [et al.] //Gene therapy. – 2006. – V. 13. – № 21. – P. 1503-1511.

85. A contribution to the interpretation of shock and pain in myocardial infarction / Sicuteri F. [et al.] // Malattiecardiovascolari. – 1966. – V. 8. – № 3. – P. 343-362.

86. A Fast pH Switchable and Self Healing Supramolecular Hydrogel Carrier for Guided, Local Catheter Injection in the Infarcted Myocardium / M. Bastings [et al.] //Advanced healthcare materials. – 2014. – V. 3. – № 1. – P. 70-78.

87. A quantitative, randomized study evaluating three methods of mesenchymal stem cell delivery following myocardial infarction / T. Freyman [et al.] // *European heart journal*. – 2006. – V. 27. – № 9. – P. 1114-1122.

88. A randomized study of transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells and cell function analysis in ischemic heart failure (FOCUS-HF) / E.C. Perin [et al.] // *American heart journal*. – 2011. – V. 161. – № 6. – P. 1078-1087.

89. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction / J. M. Hare [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – V. 54. – № 24. – P. 2277-2286.

90. Abelous J.E. Les substances hypotensives de l'urine humaine normale / J.E. Abelous, E. Bardier // *CR Soc Biol*. – 1909. – V. 66. – P. 511-520.

91. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells / A.H. Yin [et al.] // *Blood*. – 1997. – V. 90. – № 12. – P. 5002-5012.

92. Activation of the plasma kallikrein system during myocardial ischemia / B. Pitt [et al.] // *Bradykinin and Related Kinins*. – Springer US, 1970. – P. 403-410.

93. Activation of the plasma kallikrein system during myocardial ischemia / B. Pitt [et al.] // *Pharmacological Research Communications*. – 1969. – V. 1. – № 2. – P. 185-186.

94. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis / V. Jeevanantham [et al.] // *Circulation*. – 2012. – V. 126. – № 5. – P. 551-568.

95. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis / A. Abdel-Latif [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2007. – V. 167. – № 10. – P. 989-997.

96. Adult cardiac Sca-1-positive cells differentiate into beating cardiomyocytes / K. Matsuura [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 2013. – V. 288. – № 52. – P. 37366.



97. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration / A.P. Beltrami [et al.] //Cell.- 2003.-V. 114.- № 6.- P. 763-776.

98. Advanced measurement techniques of regional myocardial function to assess the effects of cardiac regenerative therapy in different models of ischaemic cardiomyopathy / F.J. van Slochteren [et al.] //European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2012. – V. 13. – № 10. – P. 808-818.

99. Anterior myocardial infarction with acute percutaneous coronary intervention and intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells: safety, clinical outcome, and serial changes in left ventricular function during 12-months' follow-up / K. Lunde [et al.] //Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – V. 51. – № 6. – P. 674-676.

100. Antonio A. Coronary vasodilation produced by bradykinin on isolated mammalian heart / A. Antonio, M. R. e Silva // Circulation research. – 1962. – V. 11. – № 6. – P. 910-915.

101. Arndts D. Studies on the distribution and elimination of a proteinase inhibitor with isotope technics / D. Arndts, K.O. Räker, P. Török // Arzneimittel-Forschung. – 1970. – V. 20. – № 5. – P. 667-674.

102. Asahara T. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis / T.Asahara, T.Murohara, A.Sullivan // Science. -1997. - V.275. -P.964-967.

103. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina / Théroux P. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1988. – V. 319. – № 17. – P. 1105-1111.

104. ASTAMI randomised, controlled study / J. O. Beitnes [et al.] // Heart. – 2009. – V. 95. – № 24. – P. 1983-1989.

105. Atherosclerosis, Vascular Remodeling, and Impairment of Endothelium-Dependent Relaxation in Genetically Altered Hyperlipidemic Mice / S. Bonthu [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 1997. — V. 17. — P. 2333-2340.

106. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration / C. Stamm [et al.] // *The Lancet*. – 2003. – V. 361. – № 9351. – P. 45-46.

107. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction / P. Menasché [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – V. 41. – № 7. – P. 1078-1083.

108. Autologous smooth muscle cell transplantation improved heart function in dilated cardiomyopathy / K.J. Yoo [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2000. – V. 70. – № 3. – P. 859-865.

109. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function / S. Tomita [et al.] // *Circulation*. – 1999. – V. 100. – №suppl 2. – P. II-247-Ii-256.

110. Beltrami A.P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration / A.P. Beltrami, L. Barlucchi, D. Torella // *Cell*. – 2003. – V. 114. – №6. – P. 763-776.

111. Beltrami A.P. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction / A.P. Beltrami, K. Urbanek, J. Kajstura // *N Engl J Med*. – 2001. – V. 344. – P. 1750-1757.

112. Bhoola K.D. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases / K.D. Bhoola, C.D. Figueroa, K. Worthy // *Pharmacol Rev*. – 1992. – V. 44. – № 1. – P. 1-80.

113. Blau H.M. The evolving concept of a stem cell: entity or function? / H.M. Blau, T.R. Brazelton, J.M. Weimann // *Cell*. – 2001. – V. 105. – № 7. – P. 829-841.

114. Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation / K.E. Hatzistergos [et al.] // *Circulation research*. – 2010. – V. 107. – № 7. – P. 913-922.

115. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium / D. Orlic [et al.] // *Pediatric transplantation*. – 2003. – V. 7. – № 3. – P. 86-88.

116. Bone-derived stem cells repair the heart after myocardial infarction through transdifferentiation and paracrine signaling mechanisms / J.M. Duran [et al.] // *Circulation research*. – 2013. – V. 113, № 5. – P. 539-552.
117. Bradykinin as a vasodilator in man / R.H. Fox [et al.] // *Journal of physiology-London*. – 40 west 20th street, New York, NY 10011-4211: Cambridge univ press, 1960. – V. 154. – № 3. – P. 16-P17.
118. Brehm M. Stem cells-clinical application and perspectives / M. Brehm, T. Zeus, B. E. Strauer//*Herz*. – 2002. – V. 27. – № 7. – P. 611-620.
119. Cardiac stem cell therapy to modulate inflammation upon myocardial infarction / F. Van Den Akker [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. – 2013. – V. 1830. – № 2. – P. 2449-2458.
120. Cardiac Stem Cells and their Roles in Myocardial Infarction / J. Hou [et al.] // *Stem Cell Rev.*- 2013.-V. 9.- P. 326-338.
121. Cardiac stem cells delivered intravascularly traverse the vessel barrier, regenerate infarcted myocardium, and improve cardiac function / B. Dawn [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2005. – V. 102. – № 10. – P. 3766-3771.
122. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial / R. Bolli [et al.] // *The Lancet*. – 2011. – V. 378. – № 9806. – P. 1847-1857.
123. Cardiomyocyte progenitor cell-derived exosomes stimulate migration of endothelial cells / K. R. Vrijssen [et al.] // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2010. – V. 14. – № 5. – P. 1064-1070.
124. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro / S. Makino [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1999. – V. 103. – № 5. – P. 697.
125. Cardiomyocytes of noncardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts / P. Müller [et al.] // *Circulation*. – 2002. – V. 106. – № 1. – P. 31-35.
126. Chachques J.C. Cellular cardiomyoplasty / J. C. Chachques, J. Herreros, J.C. Trainini // *Rev. Argent. Cardiol.*- 2003. –V. 71. – P. 138-145.

127. Changes in plasma von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) levels in patients with unstable angina / S. Fuchigami [et al.] // *Thrombosis research.* – 2008. – V. 122. – № 5. – P. 618-623.
128. Chao J. Kallikrein-kinin in stem cell therapy/J. Chao,G. Bledsoe, L. Chao// *World J Stem Cells.* – 2014. – V. 6. – № 4. – P. 448
129. Chavakis E. Homing and engraftment of progenitor cells: a prerequisite for cell therapy / E. Chavakis, C. Urbich, S. Dimmeler//*Journal of molecular and cellular cardiology.* – 2008. – V. 45. – № 4. – P. 514-522.
130. Chiu R.C.J. Bone-marrow stem cells as a source for cell therapy / R. C. J. Chiu // *Heart failure reviews.* – 2003. – V. 8. – № 3. – P. 247-251.
131. Civin C.I. Antigenic analysis of hematopoiesis: a review / C. I. Civin, S. D. Gore // *Journal of hematotherapy.* – 1993. – V. 2. – № 2. – P. 137-144.
132. c-Kit expression identifies cardiovascular precursors in the neonatal heart Y. N. / Tallini [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2009. – V. 106. – № 6. – P. 1808-1813.
133. Clements J.A. The human kallikrein gene family: a diversity of expression and function / J.A. Clements // *Molecular and cellular endocrinology.* – 1994. – V. 99. – № 1. – P. C1-C6.
134. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction / B. Assmus [et al.] // *Circulation: Heart Failure.* – 2009. – №3. – P. 89–96.
135. Comparison of human skeletal myoblasts and bone marrow-derived CD133+ progenitors for the repair of infarcted myocardium / O. Agbulut [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2004. – V. 44. – № 2. – P. 458–463.
136. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source / Y. Sakaguchi [et al.] // *Arthritis & Rheumatology.* – 2005. – V. 52. – №. 8. – C. 2521-2529.

137. Competing outcomes after heart transplantation: a comparison of eras and outcomes / D.C. McGiffin [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* -1997. -V.16. -P.190-198.

138. Condorelli G. Cardiomyocytes induce endothelial cells to trans-differentiate into cardiac muscle: implications for myocardium regeneration / G. Condorelli, U. Borello, L. De Angelis // *ProcNatlAcadSci USA.* -2001. -V.98. -P.10733-10738.

139. Deb A. Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart: A study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients / A. Deb, S. Wang, K.A. Skelding // *Circulation.* -2003. -V.107. -P. 1247-1249.

140. Dewald G. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor / G. Dewald, K. Bork // *Biochemical and biophysical research communications.* – 2006. – V. 343. – № 4. – P. 1286-1289.

141. Dib N. Two-year follow-up of the safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: results from the United State experience / N. Dib // *Circulation.* – 2003. – P. IV-623.

142. Diniz C.R. A micromethod for determination of bradykininogen under several conditions / C. R. Diniz, I. F.Carvalho // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1963. – V. 104. – № 1. – P. 77-89.

143. Dintenfass L. Effect of fibrinogen on aggregation of red cells and on apparent viscosity of artificial thrombi in haemophilia, myocardial infraction, thyroid disease, cancer and control systems: Effect of ABO blood groups / L. Dintenfass, C. D. Forbes // *Microvascular research.* – 1975. – V. 9. – № 1. – P. 107-118.

144. Dintenfass L. Significant effect of ABO blood groups on the aggregation of red cells in patients with diabetes mellitus role of fibrinogen and serum proteins / L.Dintenfass // *Microvascular research.* – 1974. – V. 7. – № 3. – P. 326-341.

145. Direct intramyocardial percutaneous delivery of autologous bone marrow in patients with refractory myocardial angina / C. Briguori [et al.] // *American heart journal.* – 2006. – V. 151. – № 3. – P. 674-680.

146. Doll R. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors: Authors' reply / R. Doll, R. Gray, K. Wheatley // *British medical journal* (Clinical research ed.). – 1988. – V. 296. – № 6630. – P. 1193.

147. Early improvement in cardiac tissue perfusion due to mesenchymal stem cells / K. H. Schuleri [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2008. – V. 294. – № 5. – P. H2002-H2011.

148. Effect of injectable alginate implant on cardiac remodeling and function after recent and old infarcts in rat / N. Landa [et al.] // *Circulation*. – 2008. – V. 117. – № 11. – P. 1388-1396.

149. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial / E. C. Perin [et al.] // *Jama*. – 2012. – V. 307. – № 16. – P. 1717-1726.

150. Effects of myocardial transplantation of marrow mesenchymal stem cells transfected with vascular endothelial growth factor for the improvement of heart function and angiogenesis after myocardial infarction / J. Yang [et al.] // *Cardiology*. – 2007. – V. 107. – № 1. – P. 17-29.

151. Ehninger A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in / A. Ehninger, A. Trumpp // *The Journal of experimental medicine*. – 2011. – V. 208. – № 3. – P. 421-428.

152. Endogenous cardiac stem cells / L. Barile [et al.] // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2007. – V. 50. – № 1. – P. 31-48.

153. Endothelial progenitor cells are rapidly recruited to myocardium and mediate protective effect of ischemic preconditioning via “imported” nitric oxide synthase activity / M. Ii [et al.] // *Circulation*. – 2005. – V. 111. – № 9. – P. 1114-1120.

154. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans / O. Bergmann [et al.] // *Science*. – 2009. – V. 324. – № 5923. – P. 98-102.

155. Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts / M. A. Laflamme [et al.] // *Circulation research*. – 2002. – V. 90. – № 6. – P. 634-640.

156. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst / W. S. Hwang [et al.] // *Science*. – 2004. – V. 303. – № 5664. – P. 1669-1674.

157. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34+ cells identifies a population of functional endothelial precursors / M. Peichev [et al.] // *Blood*. – 2000. – V. 95. – № 3. – P. 952-958.

158. Feldberg W. The action of peptides on the adrenal medulla. Release of adrenaline by bradykinin and angiotensin / W. Feldberg, G. P. Lewis // *The Journal of physiology*. – 1964. – V. 171. – № 1. – P. 98-108.

159. Ferreira S.H. The disappearance of bradykinin and eledoisin in the circulation and vascular beds of the cat / S. H. Ferreira, J. R. Vane // *British journal of pharmacology and chemotherapy*. – 1967. – V. 30. – № 2. – P. 417-424.

160. Fukuda K. Development of regenerative cardiomyocytes from mesenchymal stem cells for cardiovascular tissue engineering / K. Fukuda // *Artificial organs*. – 2001. – V. 25. – № 3. – P. 187-193.

161. Gepstein L. Derivation and potential applications of human embryonic stem cells / L. Gepstein // *Circulation research*. – 2002. – V. 91. – № 10. – P. 866-876.

162. Hoover-Plowand J. Challenges for heart disease stem cell therapy / Hoover- J. Plowand, Y. Gong // *Journal of Vascular Health and Risk Management*. – 2012. – V. 8. – P. 99–113.

163. Hosoda T. C-kit-positive cardiac stem cells and myocardial regeneration / T. Hosoda // *American journal of cardiovascular disease*. – 2012. – V. 2. – № 1. – P. 58-67.

164. Human cardiac mesoangioblasts isolated from hypertrophic cardiomyopathies are greatly reduced in proliferation and differentiation potency / B. G. Gálvez [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2009. – V. 83. – № 4. – P. 707-716.

165. Human cardiac stem cells isolated from atrial appendages stably express c-kit / J. Q. He [et al.] // PLoS One. – 2011. – V. 6. – № 11. – P. e27719.

166. Human cardiomyocyte progenitor cell transplantation preserves long-term function of the infarcted mouse myocardium / A.M. Vrijnsen [et al.] // Cardiovascular research. – 2009. – V. 83. – № 3. – P. 527-535.

167. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart / C. Toma [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 105. – № 1. – P. 93-98.

168. Improvement of myocardial perfusion reserve detected by cardiovascular magnetic resonance after direct endomyocardial implantation of autologous bone marrow cells in patients with severe coronary artery disease / C.W. Chan [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2010. – V. 12. – № 1. – C. 6.

169. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133- positive progenitor cells/ U.M. Gehling [et al.] // Blood. – 2000. – V. 95. – № 10. – P. 3106-3112.

170. In vivo magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells in myocardial infarction / D.L. Kraitchman [et al.] // Circulation. – 2003. – V. 107. – № 18. – P. 2290-2293.

171. Intracardiac transplantation of skeletal myoblasts yields two populations of striated cells in situ /B. Z. Atkins [et al.] //The Annals of thoracic surgery. – 1999. – V. 67. – № 1. – P. 124-129.

172. Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction study (REPAIR-AMI) cardiac magnetic resonance imaging substudy /T. Dill [et al.] //American heart journal. – 2009. – V. 157. – № 3. – P. 541-547.

173. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial / G.P. Meyer [et al.] //European heart journal. – 2009. – V. 30. – № 24. – P. 2978-2984.



174. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial / G.P. Meyer [et al.] //Circulation. – 2006. – V. 113. – № 10. – P. 1287-1294.

175. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction / V. Schächinger [et al.] //New England Journal of Medicine. – 2006. – V. 355. – № 12. – P. 1210-1221.

176. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (Cardiosphere-Derived Autologous stem Cells to reverse ventricular dysfunction) / K. Malliaras [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – V. 63. – № 2. – P. 110-122.

177. Intracoronary Infusion of Autologous CD133+ Cells in Myocardial Infarction and Tracing by Tc99m MIBI Scintigraphy of the Heart Areas Involved in Cell Homing / U.A. Kurbonov [at al.] // Stem cell international.-2013.- V. 2013. – 9 p.

178. Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodelling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodelling in acute myocardial infarction (REPAIR AMI) trial / V. Schächinger [et al.] //European journal of heart failure. – 2009. – V. 11. – № 10. – P. 973-979.

179. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+ CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial / M. Tendera [et al.] //European heart journal. – 2009. – V. 30. – № 11. – P. 1313-1321.

180. Intracoronary injection of in situ forming alginate hydrogel reverses left ventricular remodeling after myocardial infarction in Swine / J. Leor [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – V. 54. – № 11. – P. 1014-1023.

181. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction / K. Lunde [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – V. 355. – № 12. – P. 1199-1209.

182. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial / J. Van Ramshorst [et al.] // *Jama*. – 2009. – V. 301. – № 19. – P. 1997-2004.

183. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies / C. Stamm [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2007. – V. 133. – № 3. – P. 717-725. e5.

184. Jackson K.A. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells / K.A. Jackson, S.M. Majka, H.Wang // *J Clin Invest*. -2001. -V. 107.- № 11. - P.1395-1402.

185. Kaczmarzyk-Radka A. Dysfunction of coagulation processes in patients after acute coronary syndrome--therapeutic implications / A. Kaczmarzyk-Radka, L.Lenartowska, J. Lewczuk // *PolskimerkuriuszlekarSKI: organ PolskiegoTowarzystwaLekarskiego*. – 2010. – V. 28. – № 166. – P. 293-296.

186. Kajstura J. Myocyte proliferation in endstage cardiac failure in humans / J. Kajstura,A. Leri,N. Finato // *ProcNatlAcadSci USA*. -1998. -V. 95. -P.8801-8805.

187. Keating A. Bone marrow cells for cardiac repair / A. Keating // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2005. – V. 11. – № 2. – P. 2-6.

188. Khairallah P.A. Effects of bradykinin and angiotensin on smooth muscle / P. A. Khairallah, I. H. Page // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1963. – V. 104. – № 1. – P. 212-221.

189. Kim W.H. Cell cycle regulators during human atrial development / W.H. Kim,C.U. Joo,J.H. Ku // *Korean J Intern Med*. -1998. -V.13. - P.77-82.

190. Lang W.J. Studies on the pressor responses produced by bradykinin and kallidin / W. J. Lang, L. Pearson // *British journal of pharmacology and chemotherapy*. – 1968. – V. 32. – № 2. – P. 330-338.

191. Leri A. Role of cardiac stem cells in cardiac pathophysiology: a paradigm shift in human myocardial biology / A. Leri, J.Kajstura, P. Anversa // *Circulation research*. – 2011. – V. 109. – № 8. – P. 941-961.

192. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease / K. Hamano [et al.] // *Japanese circulation journal*. – 2001. – V. 65. – № 9. – P. 845-847.

193. Loscalzo J. Stem cells and regeneration of the cardiovascular system: facts, fictions, and uncertainties / J. Loscalzo // *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. – 2004. – V. 32. – № 1. – P. 97-99.

194. Lowe G. D. O. Coagulation factors, activation markers and risk of coronary heart disease: the Northwick Park Heart Studies / G. D. O. Lowe // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – V. 6. – № 2. – P. 256-258.

195. Low-Energy Shock Wave for Enhancing Recruitment of Endothelial Progenitor Cells A New Modality to Increase Efficacy of Cell Therapy in Chronic Hind Limb Ischemia / A. Aicher [et al.] // *Circulation*. – 2006. – V. 114. – № 25. – P. 2823-2830.

196. Lukjan H. Urine kininase activity in renal diseases / H.Lukjan, J. Langiewicz, M. Bielawiec // *Polski tygodnik lekarski (Warsaw, Poland: 1960)*. – 1973. – V. 28. – № 35. – P. 1352.

197. Lunde K. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells after acute myocardial infarction: lessons from the ASTAMI trial / K. Lunde, S. Aakhus // *European Heart Journal Supplements*. – 2008. – V. 10. – № suppl K. – P. K35-K38.

198. Mathur A. Stem cells and repair of the heart / A. Mathur, J. F. Martin // *The Lancet*. – 2004. – V. 364. – № 9429. – P. 183-192.

199. Melmon K.L. Kinins / K.L. Melmon, M.J. Cline // *Am J Med*. – 1967. – № 2. P. 153.

200. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche / S. Méndez-Ferrer [et al.] // *nature*. – 2010. – V. 466. – № 7308. – P. 829-834.

201. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects / J. G. Shake [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2002. – V. 73. – № 6. – P. 1919-1926.

202. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts / A. A. Mangi [et al.] // *Nature medicine*. – 2003. – V. 9. – № 9. – P. 1195-1201.

203. Mesenchymal stem cells over-expressing SDF-1 promote angiogenesis and improve heart function in experimental myocardial infarction in rats / J. Tang [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2009. – V. 36. – № 4. – P. 644-650.

204. Mingliang R. Stem cells for cardiac repair: status, mechanisms, and new strategies / R. Mingliang, Z. Bo, W. Zhengguo // *Stem cells international*. – 2011. – V. 2011.

205. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici [et al.] // *Cytotherapy*. – 2006. – V. 8. – № 4. – P. 315-317.

206. Mixed chimerism of cardiomyocytes and vessels after allogeneic bone marrow and stem-cell transplantation in comparison with cardiac allografts / J. Thiele [et al.] // *Transplantation*. – 2004. – V. 77. – № 12. – P. 1902–1905.

207. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival / D. Orlic [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – V. 98. – № 18. – P. 10344-10349.

208. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium / M. Hofmann [et al.] // *Circulation*. – 2005. – V. 111. – № 17. – P. 2198-2202.

209. Monitoring of bone marrow cell homing to the infarcted human myocardium / K. C. Wollert [et al.] // *Circulation*. – 2004. – V. 110. – № 17. – P. 436-436.

210. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger [et al.] // *science*. – 1999. – V. 284. – № 5411. – P. 143-147.

211. Myoblast transplantation for heart failure / P. Menasché [et al.] //The Lancet. – 2001. – V. 357. – № 9252. – P. 279-280.
212. Myocardial tissue engineering with autologous myoblast implantation / J. Dorfman [et al.] //The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1998. – V. 116. – № 5. – P. 744-751.
213. Myocyte turnover in the aging human heart / J. Kajstura [et al.] // Circulation research. – 2010. – V. 107. – № 11. – P. 1374-1386.
214. Myocyte Turnover in the Aging Human Heart / Ogorek B. [et al.] //Circulation. – 2010. – V. 122. – № 21
215. Natural history of fetal rat cardiomyocytes transplanted into adult rat myocardial scar tissue / R. K. Li [et al.] //Circulation. – 1997. – V. 96. – №9. – P. II-179-86; discussion 186-7.
216. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function / A. A. Kocher [et al.] //Nature medicine. – 2001. – V. 7. – № 4. – P. 430-436.
217. Ogston D. Studies on a complex mechanism for the activation of plasminogen by kaolin and by chloroform: the participation of Hageman factor and additional cofactors / D.Ogston, C.M. Ogston, O.D. Ratnoff, C.D. Forbes . //Journal of Clinical Investigation. – 1969. – V. 48. – № 10. – P. 1786.
218. Orlic D. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium / D.Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti //Nature. -2001. -V.410. -P.701-705.
219. Orlic D. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium / D.Orlic, J.Kajstura, S.Chimenti // Pediatr Transplantation. -2003. -V.7 (Suppl. 3). - P.86-88.
220. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy / M. Gnechi [et al.] //Circulation research. – 2008. – V. 103. – № 11. – P. 1204-1219.
221. Pearson L. Centrally mediated cardiovascular and EEG responses to bradykinin and eledoisin / L.Pearson, G. A.Lambert, W. J. Lang // European journal of pharmacology. – 1969. – V. 8. – № 2. – P. 153-158.

222. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow / Y. Jiang [et al.] // *Nature*. – 2002. – V. 418. – № 6893. – P. 41-49.

223. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial) / H. F. Tse [et al.] // *European heart journal*. – 2007. – V. 28. – №24. – C. 2998-3005.

224. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells / M. Reyes [et al.] // *Blood*. – 2001. – V. 98. – № 9. – P. 2615-2625.

225. Randomized study of mononuclear bone marrow cell transplantation in patients with coronary surgery / Q. Zhao [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2008. – V. 86. – № 6. – P. 1833-1840.

226. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation / D. A. Taylor [et al.] // *Nature Medicine*. – 1998. – V. 4. – № 8. – P. 929–933.

227. Reichgott M.J. Bradykinin and the cardiovascular system / M.J. Reichgott, K.L. Melmon // *Circulation*. – 1970. – V. 42. – № 4. – P. 563-566.

228. Relationship between markers of activated coagulation, their correlation with inflammation, and association with coronary heart disease (NPHSII) // G. J. Miller [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – V. 6. – № 2. – P. 259-267.

229. REPAIR-AMI Investigators: 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. Schächinger [et al.] // *Eur Heart J*. – 2006. – V. 27. – № 23. – P. 2775-2783.

230. Research on the neuro-humoral regulation of the circulation. Analysis of the effects of bradykinin on arterial pressure and musculo-cutaneous regional circulation. The components of the nervous origin of the action of bradykinin / G. Tallarida [et al.] // *BollettinodellaSocietàitaliana di cardiologia*. – 1969. – V. 14. – № 5. – P. 676.

231. Rosenthal N. Helping the heart to heal with stem cells / N. Rosenthal, L.Tsao//Nature medicine. – 2001. – V. 7. – № 4. – P. 412-414.
232. Ryan J.W. Inactivation of bradykinin in the pulmonary circulation / J. W.Ryan, J.Roblero, J. M. Stewart // Biochemical Journal. – 1968. – V. 110. – № 4. – P. 795.
233. Ryan J.W. The renin-like enzyme of rabbit uterus / J. W.Ryan, D. C. Johnson // BiochimicaetBiophysicaActa (BBA)-Enzymology. – 1969. – V. 191. – № 2. – P. 386-396.
234. Safety and feasibility of transendocardial autologous bone marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease / S. Fuchs [et al.] // The American journal of cardiology. – 2006. – V. 97. – № 6. – P. 823-829.
235. Sanganalmath S. K. Cell therapy for heart failure a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions / S. K.Sanganalmath, R. Bolli //Circulation research. – 2013. – V. 113. – № 6. – P. 810-834.
236. Sardesai V. M. Determination of bradykinin in blood and bradykininogen in tissues / V. M.Sardesai // Canadian journal of physiology and pharmacology. – 1968. – V. 46. – № 1. – P. 77-79.
237. Schachter M. Kallikreins (kininogenases) - a group of serine proteases with bioregulatory actions / M. Schachter //Pharmacological reviews. – 1979. – V. 31. – № 1. – P. 1-17.
238. Segers V. F. M. Stem-cell therapy for cardiac disease / V. F. M. Segers, R. T. Lee // Nature. – 2008. – V. 451. – № 7181. – P. 937-942.
239. Seshi B. Human bone marrow stromal cell: coexpression of markers specific for multiple mesenchymal cell lineages / B. Seshi, S. Kumar, D. Sellers //Blood Cells, Molecules, and Diseases. – 2000. – V. 26. – № 3. – P. 234-246.
240. Shi X. Muscle stem cells in development, regeneration, and disease / X. Shi, D. J. Garry // Genes & development. – 2006. – V. 20. – №. 13. – P. 1692-1708.

241. Sieveking D. P. Cell therapies for therapeutic angiogenesis: back to the bench / D. P. Sieveking, . KC. Ng. Martin // *Vascular Medicine*. – 2009. – V. 14. – № 2. – P. 153-166.
242. Silva M. R. E. Potentiation of duration of the vasodilator effect of bradykinin by sympatholytic drugs and by reserpine / M. R. E. Silva, A. P. Corrado, A. O. Ramos // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1960. – V. 128. – № 3. – P. 217-226.
243. Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis / C. E. Murry [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1996. – V. 98. – № 11. – P. 2512.
244. Some physiological and pathological roles of kininogen and kinins / F. Sicuteri [et al.] // *Hypotensive peptides*. – Springer Berlin Heidelberg. - 1966. – P. 522-535.
245. Stable fetal cardiomyocyte grafts in the hearts of dystrophic mice and dogs / G. Y. Koh [et al.] // *Journal of clinical investigation*. – 1995. – V. 96. – № 4. – P. 2034.
246. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study / C. H. Henrekens. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – V. 321. – P. 129-135.
247. Stem cell treatment for acute myocardial infarction / D. M. Clifford [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – V. 2. – 207 c.
248. Stem cell-derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential / Y. M. Zhang [et al.] // *Circulation*. – 2002. – V. 106. – № 10. – P. 1294-1299.
249. Survival and function of bioengineered cardiac grafts / R. K. Li [et al.] // *Circulation*. – 1999. – V. 100. – №. suppl 2. – P. II-63-II-69.
250. Systemic delivery of bone marrow–derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium / I. M. Barbash [et al.] // *Circulation*. – 2003. – V. 108. – № 7. – P. 863-868.
251. Telford A.M. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome / A. M. Telford, C. Wilson // *The Lancet*. – 1981. – V. 317. – № 8232. – P. 1225-1228.



252. Tendra M., Wojakowski W., Investigators R. Intracoronary Infusion of Bone Marrow-derived Selected CD34+ CXCR4+ cells and Non-selected Mononuclear Cells in Patients With Acute STEMI and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. 5-year Follow-up of Randomized, Multicenter Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) / M. Tendra, W. Wojakowski, R. Investigators // Trial. – 2013.

253. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats / F. Cosentino [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 1998. – V. 101. – № 7. – P. 1530-1537.

254. The bone marrow—cardiac axis of myocardial regeneration / R. Liao [et al.] // Progress in cardiovascular diseases. – 2007. – V. 50. – № 1. – P. 18-30.

255. The registry of the International Society for Heart Lung Transplantation; thirteenth official report 1996 / J.D. Hosenpud[et al.] // J Heart Lung Transplant. - 1996. -V.15. - P.655-674.

256. Towbin J.A. The failing heart / J. A. Towbin, N. E.Bowles // Nature. – 2002. – V. 415. – № 6868. – P. 227-233.

257. Transendocardial autologous bone marrow in chronic myocardial infarction using a helical needle catheter: Two-year follow-up in an open-label, nonrandomized, pilot study (the TABMMI study): a first in man cell therapy trial with new delivery catheter technology / L. de la Fuente [et al.] // Cardiovascular Revascularization Medicine. – 2008. – V. 9. – № 2. – P. 111-112.

258. Transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of patients with postinfarction heart failure-One year experience / T. Siminiak [et al.] //European Journal of Heart Failure. – 2004. – V. 3. – № S1. – P. 123-123.

259. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI) / B. Assmus [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 106. – № 24. – P. 3009-3017.

260. Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response / J. Nussbaum [et al.] // The FASEB Journal. – 2007. – V. 21. – № 7. – P. 1345-1357.

261. Uchida Y. Kininogen and kinin activity during local ischemia in man / Y.Uchida, H. Ueda // Japanese heart journal. – 1969. – V. 10. – № 6. – P. 503-508.

262. Urbanitz D. Significance of the kinin system in thermal edema of the rat paw / D.Urbanitz, H.Wiegand, E.Habermann //Naunyn-SchmiedebergsArchiv fur Pharmakologie. – 1968. – V. 264. – № 4. – P. 476-493.

263. Viability and differentiation of autologous skeletal myoblast grafts in ischaemic cardiomyopathy / A. A. Hagège [et al.] //The Lancet. – 2003. – V. 361. – № 9356. – P. 491-492.

264. Vogt W. Further studies on the existence of 2 kinin-forming systems in human plasma / W.Vogt, W.Wawretschek // Naunyn-SchmiedebergsArchiv fur experimentellePathologie und Pharmakologie. – 1967. – V. 260. – № 2. – P. 223-230.

265. Weissman I. L. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution / I. L. Weissman // cell. – 2000. – V. 100. – № 1. – P. 157-168.

266. Werle E. On kallikrein excretion in human urine following kidney transplantation / E.Werle, R.Busse, A.Schmal // Klinische Wochenschrift. – 1968. – V. 46. – № 24. – P. 1315-1317.

267. Werle E. On the excretion of kallikrein in urine after experimental kidney injury / E. Werle, R. Vogel //Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie. – 1960. – V. 126. – P. 171-186

268. Williams A. R. Mesenchymal stem cells biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease / A. R. Williams, J. M. Hare // Circulation research. – 2011. – V. 109. – № 8. – P. 923-940.

## **Список публикаций соискателя ученой степени**

### **Статьи в рецензируемых научных журналах**

[1-A] Muminjonov S.A. Intracoronary Infusion of Autologous CD133+ Cells in Myocardial Infarction and Tracing by Tc99m MIBI Scintigraphy of the Heart Areas Involved in Cell Homing / U.A. Kurbonov [et al.] // Stem cell international.-2013.- V. 2013. – 9 p.

[2-A] Муминджонов С.А. Динамика изменения калликреин-кининовой и свёртывающей систем крови при ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2016. – №. 1. – С. 72-76.

[3-A] Муминджонов С.А. Возможности клеточной терапии при ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, М.А. Хидиров, Ш.Ф. Одинаев // Здоровоохранение Таджикистана. – 2016. – №. 1. – С. 61-67.

[4-A] Муминджонов С.А. Значение калликреин-кининовой системы крови в патогенезе ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, Ш.Ф. Одинаев, Х.Т. Файзуллаев // Известия Академии наук Республики Таджикистан. -2016.- №4. – С. 66-72.

### **Статьи в научных сборниках, материалы конференции**

[5-A] Muminjonov S.A. The use of autologous stem cells CD133 + for regenerative treatment of cardiovascular diseases / U.A. Kurbonov [et al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.-P.9-11.

[6-A] Muminjonov S.A. Radionuclide investigations of heart in patients with coronary heart disease and post-infarction cardiosclerosis after cell therapy / G. K. Mirojov [et al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.-P.75-77.

[7-A] Muminjonov S.A. Angiographic aspects of implantation of stem cells in ischemic heart diseases / A.K. Barotov [et al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.- P.81-82.

[8-A] Muminjonov S.A. Treatment myocardial infarction by bone marrow autologous

stem cells CD 133+ / S. B. Rahmonov [et al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.- P.131-132.

[9-A] Muminjonov S.A. Dynamics of Myocardial Perfusion in Patients with Coronary Heart Disease and Post-infarction Cardiosclerosis After Stem Cell Therapy / Mirshahi M. [et al.] // QScience Proceedings. – 2012. – №. 2012. – P. 32.

[10-A] Muminjonov S.A. Intracoronary infusion of autologous CD133+ cells in myocardial infarction and tracing by Tc-99m MIBI scintigraphy of the heart areas involved in cell homing / U.A. Kurbonov [et al.] // International Academy of Cardiology 18th World Congress on Heart Disease Annual Scientific Sessions.- 2013.-P.1-4.

[11-A] Муминджонов С.А. Аутотрансплантация стволовых клеток костного мозга (cd 133+) при ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, М.А. Хидиров, Ш.Ф. Одинаев // Вклад медицинской науки в оздоровление семьи: материалы 63-ей годичной научно-практической конференции с международным участием.-Душанбе, 2015.- С.229-231.

[12-A] Муминджонов С.А. Значение кининов в доклинической диагностике инфаркта миокарда / Ш.Ф Одинаев, С.А. Муминджонов, М.А.Хидиров // Вклад медицинской науки в оздоровление семьи: материалы 63-ей годичной научно-практической коференции с международным участием.-Душанбе, 2015.- С.250-252.

[13-A] Муминджонов С.А. Возможности регенерации сердца с использованием стволовых клеток костного мозга (CD 133) при ИБС // С.А. Муминджонов // Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику: сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием.- Душанбе, 2015.- С.62-63.

[14-A] Муминджонов С.А. Динамика изменения калликреин-кининовой системы крови и её коррекция при ишемической болезни сердца // С.А. Муминджонов, Х.Т. Файзуллаев // Материалы научно-практической

конференции молодых ученых ТГМУ имени Абуали ибни Сино.- Душанбе, 2016.-С.63

[15-A] Муминджонов С.А. Роль кининов в развитии инфаркта миокарда / С.А. Муминджонов Ш.Ф. Одинаев // Материалы 64-й научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвященная 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан.-Душанбе, 2016.-С.67-68.

[16-A] Муминджонов С.А. Динамика перфузии миокарда у пациентов с ИБС после аутотрансплантации стволовых клеток костного мозга / С.А. Муминджонов, Ш.Ф. Одинаев // Материалы 64-й научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвященная 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан.-Душанбе, 2016.-С.68-69.

[17-A] Муминджонов С.А. Коррекция калликреин-кининовой системы при постинфарктном кардиосклерозе / С.А. Муминджонов // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием.-Душанбе, 2017.-С.-61.

[18-A] Муминджонов С.А. Показатели сцинтиграфии миокарда после клеточной терапии // С.А. Муминджонов // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием.- Душанбе, 2017. -С.-62.

[19-A] Муминджонов С.А. Показатели сцинтиграфии миокарда после клеточной терапии / С.А. Муминджонов, Ш.Ф. Одинаев, С.С. Джалилов // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире: сборник научных статей 65-й годичной международной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино.-Душанбе, 2017.-С.92-93.

[20-A] Muminjonov S.A. Usage of autologous hemopoetic stem cell (CD133+) for treatment in post-infarction cardiosclerosis / Suhayli A. Muminjonov [at al.] // Cellular Therapy and Transplantation, Vol. 6, No 3, 2017, P.-64.

[21-A] Муминҷонов С.А. Аҳамияти кининҳо дар инкишофи инфаркти

миокард // С.А. Муминчонов, Ш.Ф. Одинаев, С.М. Бобоалиев // Авҷи зухал.-2017.-№ 4 (29).- С. 51-53.

[22-А] Муминджонов С.А. Использование гемопоэтических стволовых клеток при лечении инфаркта миокарда // Муминджонов С.А. [и др.] // Роль и место инновационных технологий в современной медицине: материалы 66 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел Таджикистана».-Душанбе, 2018.-С. 495-496.

[23-А] Muminjonov S.A. Dynamics of changes kallikrein-kinin system of blood and its correction in coronary heart disease / A. Tyagi Supervisor – Muminjonov S.A. // Сборник материалов VIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел Таджикистана».- Душанбе, 2018.-С.128-129.

[24-А] Muminjonov S.A. Treatment of myocardial infarction by autologous bone marrow stem cells (CD 133+) / M. Gaur. Supervisor - MuminjonovS.A. // Сборник материалов VIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел Таджикистана».- Душанбе, 2018.-С.108-109.