

## КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

**© П. В. Кругляков, И. Б. Соколова, Д. Г. Полынцев**

*ООО «Транс-Технологии», Санкт-Петербург;  
электронный адрес: pitkus@alkorbio.ru*

В обзоре обсуждается один из наиболее современных подходов к лечению инфаркта миокарда — клеточная терапия. Анализируется возможность использования клеточного материала различного происхождения. Суммированы данные по применению в качестве агентов клеточной терапии фетальных и неонатальных кардиомиоцитов, миобластов, мононуклеарной фракции костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток и мезенхимных стволовых клеток (МСК). Делается вывод о том, что МСК — перспективный клеточный материал для терапии инфаркта миокарда. МСК могут мигрировать в зону повреждения и дифференцироваться в миокардиальном направлении. Они являются продуцентами большого количества факторов, стимулирующих неоангиогенез и увеличивающих жизнеспособность клеточных элементов, в том числе и кардиомиоцитов.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, клеточная терапия, мезенхимные стволовые клетки.

Клеточная терапия — новый метод лечения заболеваний, связанных с необратимой гибелью клеточных элементов. В основе клеточной терапии лежит трансплантация различного клеточного материала (эмбриональных стволовых клеток, аутологичных и аллогенных стволовых клеток взрослого организма, фетальных прогениторных клеток) внутривенно, в сосуды, питающие орган-мишень, интраорганно. Также предлагаются вводить клетки на различных носителях. К настоящему моменту опубликовано большое количество работ как по биологии стволовых клеток, так и по их экспериментальному использованию в качестве агентов клеточной терапии. Разрабатываются и апробируются клинические протоколы с применением стволовых клеток. Клеточная терапия инфаркта миокарда, как и любой другой патологии, — современный метод лечения, эффективность которого еще предстоит доказать.

**Инфаркт миокарда.** Инфаркт — острая необратимая ишемия миокарда — развивается в результате резкого сужения просвета магистральных ветвей коронарных артерий сердца. Ткани сердечной мышцы очень чувствительны к недостатку кислорода. В зоне ишемии в течение 8—10 с расходуется связанный с миоглобином и физически растворенный кислород, в результате чего напряжение кислорода в мышечной ткани сердца снижается ниже критического (6 мм рт. ст.) уровня. В миокарде нарушается обмен метаболитов, прекращаются окислительно-восстановительные реакции, что приводит к гибели кардиомиоцитов.

Появление в межклеточном пространстве миокарда внутренних мембран миоцитов активирует компоненты комплемента. Их активация стимулирует взрывную дегрануляцию тучных клеток и высвобождение серотонина, гистамина и фактора, активирующего тромбоциты (Pincus et al., 1975; Rossen et al., 1994; Frangogiannis et al., 1998b; Yasojima et al., 1998). Затем развивается класси-

ческая реакция воспаления, сопровождающаяся коагуляционным некрозом кардиомиоцитов, отеком мышечной ткани, обильной инфильтрацией зоны повреждения нейтрофилами, моноцитами/макрофагами и Т-клетками (Romson et al., 1983; Zardini et al., 1993; Neumann et al., 1995; Birdsall et al., 1997; Jaeschke, Smith, 1997; Kumar et al., 1997; Reisenberg et al., 1997; Belosjorow et al., 1999; Lefler, Granger, 2000). Появление Т-клеток в зоне некроза стимулирует формирование рубцовой ткани. К этому моменту завершается разборка внеклеточного матрикса поврежденного миокарда и начинается его формирование de novo. Источником матрикса являются фибробласты, мигрирующие в зону повреждения. Происхождение фибробластов в зоне некроза к настоящему моменту точно не установлено. Известно, что в ответ на факторы хемотаксиса, SCF, TGF1 $\beta$  и IP-10, которые интенсивно секретируются в зоне ишемии, могут привлекаться клетки красного костного мозга и, вероятно, фибробласты прилежащих тканей и органов (Shi-Wen et al., 2004).

Фибробласты являются источником коллагенов I и III типов, основных компонентов межклеточного вещества рубцовой ткани. Продукция коллагена в зоне ишемии наблюдается уже на 3—4-е сут после инфаркта миокарда. На микроскопическом уровне фибрillы коллагена выявляются в перииинфарктной зоне на 7-е сут после повреждения. Синтез коллагенов продолжается на протяжении месяцев после возникновения ишемического повреждения в зоне инфаркта, в перииинфарктной и внеинфарктной областях (Frangogiannis et al., 2002).

Миокард взрослого животного характеризуется крайне низким уровнем митотической активности (Rumyantsev, 1974). В настоящее время считают, что повреждение сердечной мышцы необратимо. Оно приводит к ремоделированию миокарда — процессу последовательных адаптационных изменений сердечной мышцы. При инфаркте миокарда процессы ремоделирования затрагивают

как зону повреждения, так и здоровый миокард (Takemita, Fujiwara, 2004). Показано, что один из составляющих компонентов процесса ремоделирования — апоптотическая гибель кардиомиоцитов — происходит в перининфарктной зоне миокарда (Oskarsson et al., 2000; Palojoki et al., 2001; Bayat et al., 2002). Количество гибнущих кардиомиоцитов может составлять в зависимости от обширности перенесенного инфаркта до 35 % от общего числа клеток миокарда перининфарктной зоны (Saraste et al., 1999; Latif et al., 2000). Инфарктная область постепенно расширяется и подвергается рубцеванию, а неповрежденные участки гипертрофируются, затем дилатируются, приспособливаясь к новым условиям функционирования. На тканевом уровне наблюдаются удлинение и истончение миофibrилл, миокардиофизоз. Происходят растяжение и истончение ишемизированного миокарда, а в тяжелых случаях может произойти разрыв сердечной мышцы.

**Терапевтические подходы к лечению инфаркта миокарда.** Активно развивающиеся современные терапевтические методы лечения инфаркта миокарда разрабатываются в двух направлениях: минимизация процессов ремоделирования миокарда и купирование постинфарктных осложнений. Особое внимание в настоящее время уделяется таким новым методам терапии инфаркта миокарда, как противовоспалительная терапия и клеточная терапия.

Методы противовоспалительной терапии блокируют развитие реакций ишемического воспаления на различных стадиях и тем самым останавливают ремоделирование миокарда. Показано, что применение блокаторов активации каскада комплемента приводит к остановке воспалительной реакции на ранних стадиях и как следствие — к существенному уменьшению размеров инфарктной зоны. Схожие данные были получены с применением растворимой формы лиганда Р-селектина — белка PSGL-1 и антител против белка CD18 — белка клеточной адгезии на поверхности нейтрофилов и макрофагов. Данные методики фактически полностью блокируют миграцию и активацию нейтрофилов в зоне ишемии (Frangogiannis et al., 2002). Однако остановка течения воспалительной реакции в миокарде может привести к нарушению reparативных процессов. Исследователям удается сохранить кардиомиоциты перининфарктной зоны ишемии, но при этом нарушаются процессы деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) зоны повреждения и формирования ВКМ de novo. Смещение воспалительных процессов приводит к нарушению продукции коллагенов и их ориентации и как следствие — к формированию «слабой» соединительной ткани. Клинические испытания по противовоспалительной терапии остановлены вследствие отсутствия положительного результата (Baran et al., 2001; Mahaffey et al., 2003).

**Стимуляция эндогенной регенерации миокарда.** Исследования в этом направлении начаты Торо, по данным которого парентеральное введение экстракта сердца эмбрионов, коргормона (Corhormon), стимулирует регенерацию миокарда крыс. В качестве механизма регенерации предлагается следующая схема. Происходит отщепление миоцитов перинекротических волокон по линиям вставочных дисков, их митотическое деление и вторичное объединение в мышечную ткань. По мнению автора, инъекция коргормона способствовала значительному уменьшению размеров инфаркта миокарда. Но аналогичные эксперименты не позволяли подтвердить эффект регенерации мышечной ткани сердца, хотя после инъекции в соединительной ткани резко возрастило коли-

чество эластических волокон (Mohr, 1952; Mohr, Helmreich, 1952).

В нашей стране, начиная с работы Л. В. Полежаева и соавторов (1958), выполнено множество исследований на обсуждаемую тему. В них показана возможность эффективного стимулирования регенерации миокарда взрослых млекопитающих при воздействии целого ряда веществ: гидролизата миокарда, пирогенала, витаминов В6 и В12, фрагментов ДНК и РНК, АТФ, метилурацила, соединений кобальта и некоторых других препаратов (Полежаев и др., 1965; Полежаев, 1975). Описано несколько проявлений стимулированной регенерации: возникновение миобластов, частичное заполнение ими дефекта миокарда, миграция в тяжи и вторичная дифференцировка миобластов (Полежаев и др., 1958, 1965; Синицын, 1962; Саидрасуллов, 1963; Андреев и др., 1968). Наряду с отщеплением миобластов от мышечных волокон допускалось и их образование путем дифференцировки из клеток грануляционной ткани (Полежаев и др., 1965; Полежаев, 1970). Введение комплексных соединений кобальта крысам после термокоагуляционного повреждения миокарда вызывало дедифференцировку кардиомиоцитов перинекротических мышечных волокон и образование цепочек миобластов, сформированных de novo (Polezhaev, Tinyakov, 1980).

В большинстве работ размеры рубцовых очагов в миокарде при различных экспериментальных патологиях (экспериментальном инфаркте, термокоагуляционном повреждении, ранениях) под влиянием стимулирующих препаратов уменьшаются. Кроме того, представлены данные о том, что в центральной части дефекта возникают островки или целые пласти мышечной ткани, образующие соединения с прилежащими группами мышечных волокон. Однако, по мнению Полежаева и соавторов (1965), регенерировавшие мышцы с течением времени подвергаются полной дегенерации.

Детальное изучение процессов регенерации в миокарде подчеркнуло недостаточную доказательность выводов об эффективном стимулировании регенерации миокарда (Саркисов, 1977). В работе Саркисова подчеркивается, что уменьшение дефекта миокарда в экспериментах с применением биостимуляторов может быть связано не с истинной регенерацией мышечной ткани за счет миобластов или дифференцировки, а с предотвращением вторичных волн некроза миокарда.

Повторные эксперименты по стимуляции регенерации миокарда при действии гидролизата мышцы сердца, пирогенала, метилурацила и других агентов (Карапетян и др., 1970; Миракян и др., 1970; Ахабадзе, 1971) дали негативные результаты. Эти вещества активизировали синтез ДНК и митозы, но не в кардиомиоцитах или миобластах, а в клетках соединительной ткани и эндотелия. Применение метилурацила стимулировало reparативные процессы тоже преимущественно в соединительной ткани (Беленский и др., 1979). Было также отмечено, что применение названных препаратов не приводит к увеличению включения  $^{3}\text{H}$ -тимидина в кардиомиоциты, т. е. не изменяет их пролиферативной активности. К настоящему моменту исследования в данной области не ведутся.

Перспективной альтернативой стимуляции эндогенных механизмов reparации в экспериментальной регенерации миокарда при повреждениях является применение клеточной терапии.

**Трансплантация фетальных и неонатальных кардиомиоцитов.** Способность фетальных и неонатальных кардиомиоцитов пролиферировать *in vitro*

послужила основой для применения данных клеток при экспериментальном инфаркте миокарда (Sundgren et al., 2003). Первые эксперименты по инъекции культивированных фетальных кардиомиоцитов в нормальный миокард экспериментальных животных показали, что трансплантированные клетки не только приживаются в сердце реципиента, но и формируют щелевые контакты с кардиомиоцитами хозяина (Skobel et al., 2004).

Трансплантация фетальных кардиомиоцитов в зону хронического инфаркта приводила к сохранению клеточных элементов только в периинфарктной зоне, что, вероятно, связано с недостатком васкуляризации зоны ишемии (Watanabe et al., 1998). Ожидания исследователей, что трансплантированные кардиомиоциты будут способствовать замещению фиброзной ткани на мышечную, не оправдались. В ряде экспериментов исследователям удалось выявить островки дифференцированных кардиомиоцитов в толще рубцовой ткани на сроках до 12 нед (Muller-Ehmsen et al., 2002). Данные островки мышечной ткани были васкуляризированы. Однако количество клеточных элементов было существенно меньше, чем инъецировалось (Muller-Ehmsen et al., 2002). Возникновение островков мышечной ткани не приводило к интеграции сформированных *de novo* кардиомиоцитов в предсуществующую мышечную ткань. Таким образом, данные островки могут оказаться очагом гетеротопного возбуждения, вызывающего проявления аритмии (Sakai et al., 1999).

Трансплантация неонатальных кардиомиоцитов в область криоповреждения приводила к приживлению трансплантированных клеточных элементов (Reinecke et al., 1999). Жизнеспособные и пролиферирующие кардиомиоциты выявлялись в рубцовой ткани миокарда реципиента на протяжении 65 сут после трансплантации, в то время как трансплантированные кардиомиоциты взрослого организма подвергались коагуляционному некрозу.

Применение фетальных или неонатальных кардиомиоцитов связано с непреодолимыми этическими проблемами и использованием только аллогенного материала. Сложность применения приводит к использованию данного метода только в экспериментах на животных и созданию моделей по изучению терминальных этапов дифференцировки кардиомиоцитов *in vivo*.

**Имплантация миобластов в область повреждения.** Другой возможный инструмент репарации клеточных элементов миокарда — клетки-сателлиты по-перечнополосатых мышц, миобlastы. Миобlastы позвоночных при повреждениях мышц участвуют в регенерации поперечнополосатой мышечной ткани.

Возможность аутологичного выделения миобластов из организма донора и культивирования их *in vitro* снимает этические вопросы использования миобластов в терапии повреждений миокарда (Taylor, 2004). Преимуществом данного метода является также устойчивость миобластов к условиям гипоксии (Field, 1998).

При трансплантации в зону ишемии наблюдается приживление миобластов. Сохраняющиеся миобlastы формируют многоядерные миофибриллы по типу скелетной мускулатуры (Murphy et al., 1996). К настоящему времени не удалось выявить общие щелевые контакты донорских миоцитов и миоцитов реципиента (Atkins et al., 1999; Leobon et al., 2003).

При культивировании *in vitro* в миобластах выявляется экспрессия N-кадгерина и коннексина 43 — основных белков щелевых контактов кардиомиоцитов, определяю-

щих передачу сигнала сокращения. Однако при трансплантации миобластов в миокард экспрессия этих белков резко снижается (Reinecke et al., 2000).

Тем не менее результатом применения миобластов является улучшение функции постинфарктного сердца (Kao et al., 2000). Механизмы реализации данного феномена остаются неясными. Высказано несколько гипотез, в числе которых рассматриваются следующие возможности: 1) миобlastы интегрируются в миокард, несмотря на отсутствие основных белков щелевых контактов; 2) миобlastы частично гибнут, стимулируя активацию эндогенных клеточных элементов; 3) миобlastы выступают в роли оболочки, тормозя расширение зоны рубца (Menasche, 2003).

На основании данных, полученных в экспериментах на животных, в настоящий момент проводится клиническое исследование с применением аутологичных миобластов (Smits et al., 2003).

**Мобилизация эндогенных стволовых клеток.** Недавние исследования по трансплантации сердца показали, что в пересаженных органах обнаруживаются кардиомиоциты и клетки сосудов реципиента, причем их количество достигает 0,016 % от общего числа клеток сердца. Показано, что источником данных клеточных элементов является костный мозг и что их миграция происходит в ответ на выброс в миокарде некоторых цитокинов — гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и фактора роста стволовых клеток (SCF) (Ohtsuka et al., 2004). Данные факторы, в особенности Г-КСФ, являются активаторами гемопоэза и способствуют мобилизации стволовых клеток из костного мозга. Именно Г-КСФ применяется при пересадках костного мозга в гематологии. Воздействие Г-КСФ на костный мозг реципиента приводит к увеличению выброса в периферическую кровь CD34+-клеток, гемопоэтических стволовых клеток и CD133+-клеток — предшественников эндотелия (Orlic et al., 2001b). К настоящему моменту проведено большое количество исследований по применению факторов мобилизации стволовых клеток при инфаркте миокарда. Результаты оказались противоречивыми (Minatoguchi et al., 2004; Ince et al., 2005). Так, применение SCF и Г-КСФ в терапии экспериментального инфаркта миокарда у мышей выявило улучшение состояния миокарда как методами гистологического анализа, так и при использовании функциональных тестов (Orlic et al., 2001a). В экспериментальной группе было зафиксировано снижение смертности животных. Применение данных факторов у приматов не выявило изменений размеров зоны инфаркта (Norol et al., 2003). Циркулирующие стволовые клетки приматов участвовали только в формировании сосудов и не способствовали репарации кардиомиоцитов. Таким образом, применение факторов мобилизации приводит лишь к частичной репарации миокарда.

Полученные экспериментальные данные позволили исследователям начать клинические испытания данного метода (Kang et al., 2004; Hill et al., 2005). Результаты, полученные в клинике, также свидетельствуют скорее об улучшении васкуляризации зоны ишемизированного миокарда, нежели о восстановлении функции мышечной ткани.

**Клеточная терапия повреждений миокарда с применением мононуклеарной фракции (МНФ) костного мозга.** Свидетельства костномозгово-

то происхождения кардиомиоцитов и клеток сосудов позволяют рассматривать костный мозг как источник материала для клеточной терапии. Впервые кардиомиогенные свойства клеток красного костного мозга *in vivo* были описаны Биттнером и соавторами (Bittner et al., 1999). В этих экспериментах пересадка костного мозга от здоровой мыши генетически модифицированной мыши с миодистрофией предотвращала дегенерацию сердечной мышцы.

Экспериментально доказано, что в красном костном мозге количество стволовых клеток взрослого организма существенно выше, чем в периферической крови, но все же невелико. Для увеличения содержания стволовых клеток в аспирате костного мозга используют методики концентрирования клеточных элементов — получение мононуклеарной фракции (Lin et al., 2004). К настоящему моменту проведен ряд исследований с применением МФ костного мозга. Так, прямые инъекции клеток МФ в зону ишемии миокарда и инъекции клеточного материала в артерию, питающую зону повреждения, приводили к улучшению васкуляризации ишемизированного миокарда и частичному восстановлению метаболизма поврежденного миокарда (Kawamoto et al., 2003; Zhang et al., 2004). Косвенно эти данные могут свидетельствовать об активации reparационных процессов в зоне рубца. Прямых доказательств reparации миокарда при применении МФ не получено.

Положительным аспектом применения МФ костного мозга в клинической практике является возможность работать с аутологичным материалом в условиях так называемой закрытой системы, при которой не происходит контакта клеточного материала с окружающей средой. К недостаткам МФ относят специфичность материала для каждого пациента — соотношение стволовые клетки/прогениторные клетки сильно варьирует (Jacobs et al., 1991). Как следствие, не существует четких критериев стандартизации МФ. Количество костного мозга, необходимого для приготовления МФ, достаточно велико. При применении МФ невозможно предсказать выраженность эффекта терапии. К настоящему моменту, несмотря на недостатки метода, проводятся клинические исследования по применению МФ костного мозга при инфаркте миокарда и ишемической кардиомиопатии (Kuethe et al., 2004).

Клеточная терапия повреждения миокарда с применением гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Большинство клеток мононуклеарной фракции костного мозга составляют ГСК и клетки гемопоэтического ряда (Jacobs et al., 1991). Первое свидетельство того, что ГСК могут принимать участие в регенерации миокарда, было получено в работе Джексона с коллегами (Jackson et al., 2001). В исследовании использовали субпопуляцию ГСК, позднее получивших название SP-клеток. Фенотип клеток был CD34-/low, c-Kit+, Sca1+. Мышам производили пересадку костного мозга с применением SP-клеток, меченных геном люциферазы, и вызывали экспериментальный инфаркт. Анализ поврежденного миокарда выявил кардиомиоциты донорского происхождения в периинфарктной зоне. В работах Орлика с коллегами проводили инъекции ГСК с фенотипом Lin-, c-Kit+ в ишемический миокард, в периинфарктную область (Orlic et al., 2001). На 9-е сут после инъекции в 68 % инфарктной зоны выявлялись юные кардиомиоциты донорского происхождения. Однако исследователи, пытавшиеся повторить данный эксперимент, потерпели неудачу (Balsam et al., 2004; Nygren et al., 2004). Анализ ми-

карда выявил, что донорские клеточные элементы на сроках анализа от 30 сут до 6 мес продолжали экспрессировать маркеры гемопоэтических клеток. Таким образом, остается неясным, способны ли ГСК трансдифференцироваться в кардиомиоцитарном направлении и участвовать в регенерации миокарда.

Клеточная терапия повреждений миокарда с применением мезенхимных стволовых клеток (МСК). Изучение дифференцировочного потенциала МСК, выявление способности дифференцироваться в кардиомиоцитарном направлении *in vitro* и *in vivo* послужили основой для их использования в клеточной терапии при повреждениях миокарда (Wang et al., 2000; Fukuda, 2001).

Томита с коллегами проводили трансплантиацию МСК в область криоповрежденного миокарда (Tomita et al., 1999). При анализе гистологических препаратов зоны криоповреждения спустя 8 нед после трансплантиации клеточного материала были обнаружены кардиомиоциты с донорской меткой. Трансплантиация МСК в зону повреждения миокарда при экспериментальном инфаркте приводила к значимому улучшению функциональных параметров поврежденного сердца (Shake et al., 2002). Гистологический анализ области повреждения показал, что введенные клетки через 2 нед экспрессировали ранние маркеры кардиомиоцитарной дифференцировки. Анализ миокарда через 4 нед после трансплантиации продемонстрировал, что МСК интегрировались в миокард и дифференцировались в направлении миоцитов. Недавно был разработан новый метод доставки МСК в миокард, исследователи использовали сочетанно фибриновый матрикс и МСК (Liu et al., 2004). В своей работе авторы применяли модель реперфузируемого инфаркта миокарда, трансплантиацию клеточного материала проводили непосредственно после перевязки коронарной артерии. Анализ препаратов миокарда через 20 сут после введения МСК выявил кардиомиоциты с донорской меткой, а также существенное усиление васкуляризации зоны повреждений. Подобный метод доставки, по мнению данных исследователей, позволяет предотвратить такое осложнение инфаркта миокарда, как формирование аневризмы.

Введение клеточного материала непосредственно в область повреждения требует тяжелого хирургического вмешательства со вскрытием грудной клетки, которое не всегда возможно в условиях клиники. Альтернативой интрамиокардиальному введению клеток является трансплантация в кровоток. При трансплантиации МСК в полость левого желудочка животным с инфарктом миокарда исследователи выявляли МСК в поврежденном миокарде через 1 нед после введения (Barbash et al., 2003). Внутривенное введение МСК, как и интрамиокардиальная трансплантация, приводило к уменьшению зоны инфаркта миокарда и улучшению физиологических параметров сердца у экспериментальных животных (Кругляков и др., 2004; Nagaya et al., 2004). Гистологический анализ миокарда выявил кардиомиоциты с донорской меткой, эти клетки экспрессировали  $\alpha$ -актинин, тропонин-т, тропомиозин, тяжелые цепи миозина, а также коннексин-43.

Итак, во многих исследованиях показано, что при трансплантиации МСК животным с повреждением миокарда клетки дифференцировались в кардиомиоцитарном направлении. Следует отметить, что трансплантация МСК в поврежденный миокард приводила к существенным изменениям гемодинамических и функциональных показателей сердца (Shake et al., 2002). Изменение гемодинамиче-

ских показателей поврежденного миокарда связывают с продукцией МСК факторов ангиогенеза. Введение МСК в поврежденный миокард экспериментальных животных приводило к усилению эндогенной продукции фактора роста эндотелия сосудов VEGF (Tang et al., 2004). Удалось показать, что имплантированные МСК экспрессируют факторы Фон Виллебранта и VEGF, стимулирующие ангиогенез (Liu et al., 2004). Кроме того, МСК секрецииуют большое количество других факторов ангиогенеза, в числе которых тромбоцитарный фактор роста PDGF, фактор роста фибробластов FGF, ангипоэтин (Fink et al., 2004; Kinnaird et al., 2004). Колокализация инъецированных МСК с гладкомышечным слоем кровеносных сосудов косвенно подтверждает их участие в восстановлении перфузии поврежденного миокарда (Gojo et al., 2003).

Таким образом, на основе проведенного анализа данных мы выяснили, что МСК на сегодняшний день являются одним из наиболее перспективных агентов клеточной терапии инфаркта миокарда. В сравнении с другими типами стволовых клеток МСК обладают рядом уникальных свойств: они могут доставляться к зоне повреждения через кровоток, дифференцироваться в кардиомиоцитарном направлении, являются продуцентами большого количества факторов, увеличивающих жизнеспособность клеточных элементов, в том числе и кардиомиоцитов, и стимулирующих неоангиогенез.

### Список литературы

- Андреев С. В., Докукин А. В., Чечулин Ю. С., Кобкова И. Д. 1968. Сб. тез. конф. «Экспериментальная терапия сердечно-сосудистых заболеваний». М. 203 с.
- Ахабадзе Л. В. 1971. Восстановительные процессы в миокарде при дифтерийном миокардите и после введения некоторых биопрепаратов. Онтогенез. 2 (3) : 252—261.
- Беленький Е. Е., Рунихин Ю. А., Туницкая Т. А. 1979. Стимулирующее влияние метилурацила на reparативные процессы при экспериментальном инфаркте миокарда. В кн.: Тез. конф. «Фармакологическая регуляция регенеративных процессов». Йошкар-Ола. 236—237.
- Карапетян А. Е., Мхитарян К. В., Миракян В. О., Жамгаян А. Г. 1970. Влияние метилурацила и пирогенала на реактивный синтез ДНК в клеточных элементах левого желудочка сердца крыс при трипсиновых некрозах миокарда. В кн.: Тез. симп. по регенерации миокарда. Ереван. 71—72.
- Кругляков П. В., Соколова И. Б., Аминева Х. К., Некрасова Н. Н., Вийде С. В., Чередниченко Н. Н., Заричкий А. Ю., Семерин Е. Н., Кислякова Т. В., Польницев Д. Г. 2004. Терапия экспериментального инфаркта миокарда у крыс с помощью трансплантации синтетических мезенхимных стволовых клеток. Цитология. 46 (12) : 1043—1054.
- Миракян В. О., Шнерлинг И. Д., Мхитарян К. В., Петросян Д. Г. 1970. Влияние гидролизата миокарда и его комплекса с пирогеналом на ход регенерационного процесса сердечной мышцы у крыс. В кн.: Тез. симп. по регенерации миокарда. Ереван. 76—78.
- Полежаев Л. В. 1970. Современное состояние проблемы регенерации миокарда. В кн.: Тез. симп. по регенерации миокарда. Ереван. 5—9.
- Полежаев Л. В. 1975. Состояние проблемы регенерации мышцы сердца. Онтогенез. 6 (2) : 154—162.
- Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Захарова Н. А., Мантьева В. Л. 1958. О регенерации миокарда у млекопитающих. ДАН СССР. 119 (5) : 1039—1042.
- Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Музлаева Н. А., Явич М. П. 1965. Стимуляция регенерации мышцы сердца. М.: Наука. 395 с.
- Саидрасулов С. С. 1963. Влияние комплекса, включающего нуклеиновые кислоты и витамины, на reparативную регенерацию колоторезанных проникающих ран миокарда. Изв. АН СССР. Сер. биол. 1 : 99—104.
- Саркисов Д. С. 1977. Очерки по структурным основам гомеостаза. М.: 349 с.
- Синицын Н. П. 1962. Фармакологические стимуляторы регенерационных процессов в сердечной мышце. В кн.: Матер. 3-й конф. по вопросам регенерации и клеточного размножения. М. 151—155.
- Atkins B. Z., Hueman M. T., Meuchel J. M., Cottman M. J., Hutcheson K. A., Taylor D. A. 1999. Myogenic cell transplantation improves *in vivo* regional performance in infarcted rabbit myocardium. J. Heart Lung. Transpl. 18 : 1173—1180.
- Balsam L. B., Wagers A. J., Christensen J. L., Kofidis T., Weissman I. L., Robbins R. C. 2004. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. Nature. 428 : 668—673.
- Baran K. W., Nguyen M., McKendall G. R., Lambrew C. T., Dykstra G., Palmeri S. T., Gibbons R. J., Borzak S., Sobel B. E., Gourlay S. G., Rundle A. C., Gibson C. M., Barron H. V. 2001. Limitation of Myocardial Infarction Following Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (LIMIT AMI) Study Group. Double-blind, randomized trial of an anti-CD18 antibody in conjunction with recombinant tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: limitation of myocardial infarction following thrombolysis in acute myocardial infarction (LIMIT AMI) study. Circulation. 104 : 2778—2783.
- Barbash I. M., Chouraqui P., Baron J., Feinberg M. S., Etzion S., Tessone A., Miller L., Guetta E., Zipori D., Kedes L. H., Kloner R. A., Leor J. 2003. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. Circulation. 108 : 863—868.
- Bayat H., Swaney J. S., Ander A. N., Dalton N., Kennedy B. P., Hammond H. K., Roth D. M. 2002. Progressive heart failure after myocardial infarction in mice. Basic Res. Cardiol. 97 : 206—213.
- Belosjorow S., Schulz R., Dorge H., Schade F. U., Heusch G. 1999. Endotoxin and ischemic preconditioning: TNF-alpha concentration and myocardial infarct development in rabbits. Amer. J. Physiol. 277 : H2470—H2475.
- Birdsall H. H., Green D. M., Trial J., Youker K. A., Burns A. R., MacKay C. R., LaRosa G. J., Hawkins H. K., Smith C. W., Michael L. H., Entman M. L., Rossen R. D. 1997. Complement C5a, TGF-beta 1, and MCP-1, in sequence, induce migration of monocytes into ischemic canine myocardium within the first one to five hours after reperfusion. Circulation. 95 : 684—692.
- Bittner R. E., Schofer C., Weipoltshammer K., Ivanova S., Streubel B., Hauser E., Freilinger M., Hoger H., Elbe-Burger A., Wachtler F. 1999. Recruitment of bone-marrow-derived cells by skeletal and cardiac muscle in adult dystrophic mdx mice. Anat. Embryol. (Berl.). 199 : 391—396.
- Field L. 1998. Future therapy for cardiovascular disease. NHLBI Workshop Cell Transplantation: Future Therapy for Cardiovascular Disease. Columbia. MD. 32 p.
- Fink T., Abildtrup L., Fogd K., Abdallah B. M., Kassem M., Ebbesen P., Zachar V. 2004. Induction of adipocyte-like phenotype in human mesenchymal stem cells by hypoxia. Stem Cells. 22 : 1346—1355.
- Frangogiannis N. G., Lindsey M. L., Michael L. H., Youker K. A., Bressler R. B., Mendoza L. H., Spengler R. N., Smith C. W., Entman M. L. 1998a. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. Circulation. 98 : 699—710.
- Frangogiannis N. G., Smith C. W., Entman M. L. 2002. The inflammatory response in myocardial infarction. Cardiovasc. Res. 53 : 31—47.
- Frangogiannis N. G., Youker K. A., Rossen R. D., Gwechenberger M., Lindsey M. H., Mendoza L. H., Michael L. H., Ballantyne C. M., Smith C. W., Entman M. L. 1988b. Cytokines and the

- microcirculation in ischemia and reperfusion. *J. Mol. Cell Cardiol.* 30 : 2567—2576.
- Fukuda K. 2001. Development of regenerative cardiomyocytes from mesenchymal stem cells for cardiovascular tissue engineering. *Artif. Organs.* 25 : 187—193.
- Gojo S., Gojo N., Takeda Y., Mori T., Abe H., Kyo S., Hata J., Umezawa A. 2003. *In vivo* cardiovasculogenesis by direct injection of isolated adult mesenchymal stem cells. *Exp. Cell Res.* 288 : 51—59.
- Hill J. M., Syed M. A., Arai A. E., Powell T. M., Paul J. D., Zalos G., Read E. J., Khuri H. M., Leitman S. F., Horne M., Csako G., Dunbar C. E., Waclawiw M. A., Cannon R. O. 2005. Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 46 : 1643—1648.
- Ince H., Petzsch M., Kleine H. D., Schmidt H., Rehders T., Körber T., Schümichen V., Freund M., Nienaber C. A. 2005. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor. *Circulation.* 112 : 3097—3106.
- Jackson K. A., Majka S. M., Wang H., Pocius J., Hartley C. J., Majesky M. W., Entman M. L., Michael L. H., Hirschi K. K., Goold M. A. 2001. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J. Clin. Invest.* 107 : 1395—1402.
- Jacobs P., Wood L., Horak S. 1991. Collection and cryopreservation of human stem and progenitor cells for bone marrow transplantation. *J. Clin. Apheresis.* 6 : 54—58.
- Jaeschke H., Smith C. W. 1997. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J. Leukoc. Biol.* 61 : 647—653.
- Kang H. J., Kim H. S., Zhang S. Y., Park K. W., Cho H. J., Koo B. K., Kim Y. J., Soo L. D., Sohn D. W., Han K. S., Oh B. H., Lee M. M., Park Y. B. 2004. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet.* 363 : 751—756.
- Kao R. L., Chin T. K., Ganote C. E. 2000. Satellite cell transplantation to repair injured myocardium. *Cardiovasc. Res.* 1 : 31—42.
- Kawamoto A., Tkebuchava T., Yamaguchi J., Nishimura H., Yoon Y. S., Milliken C., Uchida S., Masuo O., Iwaguro H., Ma H., Hanley A., Silver M., Kearney M., Losordo D. W., Isner J. M., Asahara T. 2003. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation.* 107 : 461—468.
- Kinnaird T., Stabile E., Burnett M. S., Shou M., Lee C. W., Barr S., Fuchs S., Epstein S. E. 2004. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation.* 109 : 1543—1549.
- Kuethe F., Richartz B. M., Sayer H. G., Kasper C., Werner G. S., Hoffken K., Figulla H. R. 2004. Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions. *Int. J. Cardiol.* 97 : 123—127.
- Kumar A. G., Ballantyne C. M., Michael L. H., Kukielka G. L., Youker K. A., Lindsey M. L., Hawkins H. K., Birdsall H. H., MacKay C. R., LaRosa G. J., Rossen R. D., Smith C. W., Entman M. L. 1997. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in the small veins of the ischemic and reperfused canine myocardium. *Circulation.* 95 : 693—700.
- Latif N., Khan M. A., Birks E., O'Farrell A., Westbrook J., Dunn M. J., Yacoub M. H. 2000. Upregulation of the Bcl-2 family of proteins in end stage heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 35 : 1769—1777.
- Lefer D. J., Granger D. N. 2000. Oxidative stress and cardiac disease. *Amer. J. Med.* 109 : 315—323.
- Leobon B., Garcin I., Menasche P., Vilquin J. T., Audinat E., Charpak S. 2003. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 100 : 7808—7811.
- Lin G. S., Lu J. J., Jiang X. J., Li X. Y., Li G. S. 2004. Autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells improved heart function after myocardial infarction. *Acta Pharmacol. Sin.* 25 : 876—886.
- Liu J., Hu Q., Wang Z., Xu C., Wang X., Gong G., Mansoor A., Lee J., Hou M., Zeng L., Zhang J. R., Jerosch-Herold M., Guo T., Bache R. J., Zhang J. 2004. Autologous stem cell transplantation for myocardial repair. *Amer. J. Physiol. Hear Circ. Physiol.* 287 : H501—H511.
- Mahaffey K. W., Granger C. B., Nicolau J. C., Ruzyllo W., Weaver W. D., Theroux P., Hochman J. S., Filloon T. G., Mojekic C. F., Todaro T. G., Armstrong P. W. 2003. COMPLY Investigators. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thromboL Yties (COMPLY) trial. *Circulation.* 108 : 1176—1183.
- Menasche P. 2003. Skeletal muscle satellite cell transplantation. *Cardiovasc. Res.* 58 : 351—357.
- Minatoguchi S., Takemura G., Chen X. H., Wang N., Uno Y., Koda M., Arai M., Misao Y., Lu C., Suzuki K., Goto K., Komada A., Takahashi T., Kosai K., Fujiwara T., Fujiwara H. 2004. Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Circulation.* 109 : 2572—2580.
- Mohr H. J. 1952. Die pathologische Anatomie des Wirkungsmechanismus embrionalen Herzextrates (Corhormon). *Dtsch. Med. Wochenschr.* 77 : 1287—1290.
- Mohr H. J., Helmreich E. 1952. Ein morphologister Beitrag zum Wirkungsmechanismus embrionalen Herzextrates (Corhormon). *Arch. exper. Pathol. Pharmakol.* 216 : 327—330.
- Muller-Ehmsen J., Peterson K. L., Kedes L., Whittaker P., Dow J. S., Long T. I., Laird P. W., Kloner R. A. 2002. Rebuilding a damaged heart: long-term survival of transplanted neonatal rat cardiomyocytes after myocardial infarction and effect on cardiac function. *Circulation.* 105 : 1720—1726.
- Murry C. E., Wiseman R. W., Schwartz S. M., Hauschka S. D. 1996. Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis. *J. Clin. Invest.* 98 : 2512—2523.
- Nagaya N., Fujii T., Iwase T., Ohgushi H., Itoh T., Uematsu M., Yamagishi M., Mori H., Kangawa K., Kitamura S. 2004. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 287 : H2670—H2676.
- Neumann F. J., Ott I., Gawaz M., Richardt G., Holzapfel H., Jochum M., Schomig A. 1995. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation.* 92 : 748—755.
- Norol F., Merlet P., Isnard R., Sebillon P., Bonnet N., Cailliot C., Carrion C., Ribeiro M., Charlotte F., Pradeau P., Mayol J. F., Peinnequin A., Drouet M., Safsati K., Vernant J. P., Herodin F. 2003. Influence of mobilized stem cells on myocardial infarct repair in a nonhuman primate model. *Blood.* 102 : 4361—4368.
- Nygren J. M., Jovinge S., Breitbach M., Sawen P., Roll W., Hescheler J., Taneera J. 2004. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat. Med.* 10 : 494—501.
- Ohtsuka M., Takano H., Zou Y., Toko H., Akazawa H., Qin Y., Suzuki M., Hasegawa H., Nakaya H., Komuro I. 2004. Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization. *FASEB J.* 18 : 851—853.
- Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Jakoniuk I., Anderson S. M., Li B., Pickel J., McKay R., Nadal-Ginard B., Bodine D. M., Leri A., Anversa P. 2001a. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 410 : 701—705.
- Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Limana F., Jakoniuk I., Quaini F., Nadal-Ginard B., Bodine D. M., Leri A., Anversa P. 2001b. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 98 : 10 344—10 349.
- Oskarsson H. J., Coppey L., Weiss R. M., Li W. G. 2000. Antioxidants attenuate myocyte apoptosis in the remote non-infarcted

- myocardium following large myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 45 : 679—687.
- Palojoki E., Saraste A., Eriksson A., Pulkki K., Kallajoki M., Voipio-Pulkki L. M., Tikkainen I.* 2001. Cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 280 : H2726—H2731.
- Pinckard R. N., Olson M. S., Giclas P. C., Terry R., Boyer J. T., O'Rourke R. A.* 1975. Consumption of classical complement components by heart subcellular membranes *in vitro* and in patients after acute myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 56 : 740—750.
- Polezhaev L. V., Tinyakov Y. G.* 1980. The use of electron microscopy in experiments on stimulation of cardiac muscle regeneration in rats. *Folia Biol. (Krakow).* 28 : 225—230.
- Reinecke H., MacDonald G. H., Hauschka S. D., Murry C. E.* 2000. Electromechanical coupling between skeletal and cardiac muscle: implications for infarct repair. *J. Cell. Biol.* 149 : 731—740.
- Reinecke H., Zhang M., Bartosek T., Murry C. E.* 1999. Survival, integration, and differentiation of cardiomyocytes grafts: a study in normal and injured rat hearts. *Circulation.* 100 : 193—202.
- Riesenbergs K., Levy R., Katz A., Galkop S., Schlaeffer F.* 1997. Neutrophil superoxide release and interleukin 8 in acute myocardial infarction: distinction between complicated and uncomplicated states. *Eur. J. Clin. Invest.* 27 : 298—404.
- Romson J. L., Hook B. G., Kunkel S. L., Abrams G. D., Schork M. A., Lucchesi B. R.* 1983. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation.* 67 : 1016—1023.
- Rosser R. D., Michael L. H., Hawkins H. K., Youker K., Dreyer W. J., Baughn R. E., Entman M. L.* 1994. Cardiolipin-protein complexes and initiation of complement activation after coronary artery occlusion. *Circ. Res.* 75 : 546—555.
- Rumyantsev P. P.* 1974. Ultrastructural reorganization, DNA synthesis, and mitotic division of myocytes in atria of rats with left ventricle infarction. *Virchows Arch.* 15 : 357—378.
- Sakai T., Li R. K., Weisel R. D., Mickle D. A., Jia Z. Q., Tomita S., Kim E. J., Yau T. M.* 1999. Fetal cell transplantation: a comparison of three cell types. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 118 : 715—724.
- Saraste A., Pulkki K., Kallajoki M., Heikkila P., Laine P., Mattila S., Nieminen M. S., Parvinen M., Voipio-Pulkki L. M.* 1999. Cardiomyocyte apoptosis and progression of heart failure to transplantation. *Eur. J. Clin. Invest.* 29 : 380—386.
- Shake J. G., Gruber P. J., Baumgartner W. A., Senechal G., Meyers J., Redmond J. M., Pittenger M. F., Martin B. J.* 2002. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects. *Ann. Thorac. Surg.* 73 : 1919—1925.
- Shi-Wen X., Chen Y., Denton C. P., Eastwood M., Renzoni E. A., Bou-Gharios G., Pearson J. D., Dashwood M., du Bois R. M., Black C. M., Leask A., Abraham D. J.* 2004. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol. Biol. Cell.* 15 : 2707—2719.
- Skobel E., Schuh A., Schwarz E. R., Liehn E. A., Franke A., Breuer S., Gunther K., Reffelmann T., Hanrath P., Weber C.* 2004. Transplantation of fetal cardiomyocytes into infarcted rat hearts results in long-term functional improvement. *Tissue Eng.* 10 : 849—864.
- Smits P. C., van Geuns R. J., Poldermans D., Bountiokos M., Onderwater E. E., Lee C. H., Maat A. P., Serruys P. W.* 2003. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblast as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 42 : 2063—2069.
- Sundgren N. C., Giraud G. D., Schultz J. M., Lasarev M. R., Stork P. J., Thornburg K. L.* 2003. Extracellular signal-regulated kinase and phosphoinositol-3 kinase mediate IGF-1 induced proliferation of fetal sheep cardiomyocytes. *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 285 : R1481—R1489.
- Takemura G., Fujiwara H.* 2004. Role of apoptosis in remodeling after myocardial infarction. *Pharmacol. Ther.* 104 : 1—16.
- Tang Y. L., Zhao Q., Zhang Y. C., Cheng L., Liu M., Shi J., Yang Y. Z., Pan C., Ge J., Phillips M. I.* 2004. Autologous mesenchymal stem cell transplantation induce VEGF and neovascularization in ischemic myocardium. *Regul. Pept.* 117 : 3—10.
- Taylor D. A.* 2004. Cell-based myocardial repair: how should we proceed? *Int. J. Cardiol.* 95 (Suppl. 1) : S8—S12.
- Tomita S., Li R. K., Weisel R. D., Mickle D. A., Kim E. J., Sakai T., Jia Z. Q.* 1999. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation.* 100 : II247—II256.
- Wang J. S., Shum-Tim D., Galipeau J., Chedrawy E., Eliopoulos N., Chiu R. C.* 2000. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: feasibility and protein clinical advantages. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 120 : 999—1005.
- Watanabe E., Smith D. M., Jr., Delcarpio J. B., Sun J., Smart F. W., Van Meter C. H., Jr., Claycomb W. C.* 1998. Cardiomyocytes transplantation in a porcine myocardial infarction model. *Cell Transplant.* 7 : 239—246.
- Yasojima K., Kilgore K. S., Washington R. A., Lucchesi B. R., McGeer P. L.* 1998. Complement gene expression by rabbit heart: upregulation by ischemia and reperfusion. *Circ. Res.* 82 : 1224—1230.
- Zardini P., Marino P., Golia G., Anselmi M., Castelli M.* 1993. Ventricular remodeling and infarct expansion. *Amer. J. Cardiol.* 72 : 98G—106G.
- Zhang S., Zhang P., Guo J., Jia Z., Ma K., Liu Y., Zhou C., Li L.* 2004. Enhanced cytoprotection and angiogenesis by bone marrow cell transplantation may contribute to improved ischemic myocardial function. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 25 : 188—195.

Поступила 6 IX 2007

## CELL THERAPY FOR MYOCARDIAL INFARCTION

P. V. Kruglyakov, I. B. Sokolova, D. G. Polynsev

Trans-Technologies, Ltd., St. Petersburg; e-mail: pitkus@alkorbio.ru

The review discusses cell therapy; one of the most promising approaches to myocardial infarction treatment. The possibility to use cell material of various origins is analyzed. The review sums up data on the application of fetal and neonatal cardiomyocytes, myoblasts, bone marrow mononuclear fraction, hematopoietic and mesenchymal stem cells (MSX) as cell therapy agents. The conclusion is made that MSC are promising cell material for myocardial infarction therapy. MSC are able to migrate to the injured area, differentiate into myocardial lineage. They produce a wide range of factors that stimulate angiogenesis and increase viability of cells, including cardiomyocytes.

**Key words:** myocardial infarction, cell therapy, mesenchymal stem cells.