

**А.В. Габрієлян<sup>1</sup>, Р.В. Салютін<sup>1</sup>, А.В. Якушев<sup>1</sup>, В.Ф. Оніщенко<sup>1</sup>, В.М. Шаблій<sup>2</sup>,  
Т.М. Доманський<sup>1</sup>, І.В. Кудлай<sup>1</sup>, С.В. Романова<sup>1</sup>, О.І. Миронюк<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, Київ

<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, Київ

## Сучасні підходи та методики трансплантації стовбурових клітин хворим з термінальною стадією серцевої недостатності

Мета – проаналізувати відомі методи введення стовбурових клітин хворим з термінальною стадією серцевої недостатності. На сьогодні маємо низку класичних підходів до лікування зазначеної патології, але вони не завжди ефективні. Тому в світі йде постійний пошук альтернативних методів лікування серцевої недостатності, й один із них – клітинна терапія. Застосування стовбурових клітин відкрило нові питання, зокрема вибору способу доставки стовбурових клітин у цільову зону. В огляді проаналізовано можливі шляхи введення стовбурових клітин при лікуванні ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності. Продемонстровано переваги й недоліки кожного з методів трансплантації стовбурових клітин. У кожному конкретному випадку, вибираючи метод введення, необхідно індивідуально зважувати його позитивні й негативні аспекти для пацієнта.

**Ключові слова:** стовбурові клітини, захворювання серця, хронічна серцева недостатність, інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця.

Хвороби серцево-судинної системи посідають провідне місце в структурі захворюваності та причин смертності населення [1]. Кінцева стадія більшості серцево-судинних захворювань характеризується наявністю серцевої недостатності (СН), яку зазвичай вказують як додатковий діагноз. Найпоширеніша причина СН – ішемічна хвороба серця (ІХС). В індустріально розвинених країнах світу на СН страждає близько 1–2 % населення, серед них 0,1 % має термінальну стадію СН. Незважаючи на весь комплекс заходів, спрямованих на профілактику розвитку СН, не вдається досягнути зменшення смертності й підвищення якості життя. За даними останніх досліджень, поширеність СН зростає [8].

Сучасні підходи в лікуванні СН (медикаментозні методи, модифікація способу життя, збільшення фізичної активності) поліпшують виживання пацієнта, але не завжди ефективні та повністю не вирішують проблему СН. Найбільш ефективна стратегія в лікуванні термінальної стадії СН – трансплантація серця. Попри збільшення випадків СН, особливо внаслідок ІХС, кількість трансплантацій серця в останнє десяти-

ліття залишається сталою (реєстр трансплантації Міжнародної асоціації трансплантації серця та легенів, 2011). Основна причина – це дефіцит донорів, а також низка морально-етичних, організаційно-правових та фінансових питань. Тому триває постійний пошук альтернативних методів лікування СН, один із них – трансплантація стовбурових клітин (СК).

На сьогодні проведено десятки клінічних випробувань з різними типами СК (СК кордової крові, скелетні міобласти, мезенхімальні клітини-попередники кісткового мозку, мезенхімальні клітини-попередники жирової тканини, серцеві клітини-резиденти, ембріональні СК тощо), в яких показано ефективність клітинної терапії при таких нозологіях, як СН, ІХС, інфаркт міокарда (ІМ), кардіоміопатії та ін. [27, 28]. Проте існує низка питань стосовно застосування СК у клінічній практиці: вибір джерела СК, зберігання СК, терапевтична доза тощо. Складовою проблеми клітинної терапії також є вибір методики трансплантації СК. Від методики введення залежить кількість клітин, що потраплять в осередок ураження, їх виживання в процесі введення та після

нього, вплив клітин на інші тканини тощо. Аналіз сучасних підходів до трансплантації СК показує, що основними є інфузійний та ін'єкційний методи введення. Методи ін'єкційного введення залежно від способу доставки клітин у міокард можна розділити на вінцеві внутрішньосудинні (внутрішньоартеріальний, внутрішньовенний і внутрішньосинусний) та інтраміокардіальні (прямий, черезкамерний, транссудинний артеріальний та транссудинний венозний).

Інфузійний метод введення був одним із перших методів трансплантації СК, проте й сьогодні він не втратив своєї актуальності. Внутрішньовенне введення СК – це вибіркова техніка, що застосовується переважно в пацієнтів, які перенесли гострий ІМ. У вогнищі ішемії виникають фізіологічні хоумінг-сигнали, що сприймаються рецепторами хоумінгу введених СК. Це призводить до самонаведення та затримки СК в ішемізованих ділянках, тому вважають, що ця методика має певні обмеження при використанні в пацієнтів з хронічною СН. Переваги методу: легкість у застосуванні та мінімальна інвазивність, що дає можливість повторювати процедуру багато разів з мінімальним ризиком. Безпечність внутрішньовенного введення підтверджено в експериментах на тваринах [12] та в I фазі клінічних випробувань (NCT00114452, NCT01502514, NCT01739777, NCT01770613) з позитивними результатами після 12-місячного спостереження [13]. Проте за деякими даними [4, 15, 38], при внутрішньовенному введенні СК залишаються в ушкоджені міокарді в незначній кількості. Зменшенню кількості СК у міокарді сприяє їх затримка в інших органах (особливо в легенях) та елімінація ретикулоендотеліальною системою [2].

В ін'єкційних методах трансплантації СК важливу роль відіграє система візуального контролю, під яким здійснюється прицільне введення клітин. Першою методикою прицільної доставки СК в ушкоджену ділянку міокарда було рентгеноваскулярне оперативне втручання. Але попри значний набутий досвід ця методика має обмежене застосування в клінічній практиці через інвазивність та велике променеве навантаження на хірурга і пацієнта. Сьогодні використовують магнітно-резонансну томографію (МРТ), що дає можливість отримати 3D зображення в реальному часі та відрізнити зону ІМ від здорового міокарда за допомогою технік контрастування, або внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (УЗД) [18]. Альтернативу МРТ та внутрішньосудинному УЗД становить система навігації NOGA (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, США). Як і МРТ, ця система реєструє зміни

в магнітному полі без застосування рентгеновських променів, забезпечуючи чітку та якісну візуалізацію інфарктних зон міокарда [17, 20]. Однак порівняно з МРТ дослідження на апаратах NOGA триваліші та потребують вищої кваліфікації персоналу.

*Внутрішньоартеріальне коронарне введення.* Використовуючи стандартні балонні катетери та доступ через стегнову або променеву артерію, СК можливо ввести в будь-яку ділянку міокарда через відповідну вінцеву артерію. Ця методика найбільш практична [21], особливо при гострому ІМ, оскільки може бути виконана одночасно з черезшкірним коронарним втручанням [6]. СК вводять через катетер двома способами: перший – неоклюзивна ангіопластика при збереженні вінцевого кровотоку, другий – із зупинкою кровотоку у вінцевій артерії за допомогою балона [7]. Недоліки методики – труднощі доставки СК до ділянок міокарда з недостатнім кровопостачанням та несприятливе середовище (гіпоксія, ацидоз) для виживання введених СК. Для периваскулярного коронарного введення СК розроблено спеціальний мікроінфузійний катетер, який вводять через стінку судини в глибші тканини на 3–5 мм з мінімальною травматизацією судинної стінки [5]. Попередні дані свідчать про поліпшення функції шлуночків, яку оцінювали за фракцією викиду та об'ємом рубця через 4 місяці після ІМ [9].

*Внутрішньовенне коронарне введення.* Методу вперше застосували С.А. Thompson та співавтори, навігацію здійснювали під контролем внутрішньосудинного УЗД [35]. Через кілька років Т. Siminiak та співавтори довели безпечність цього методу для пацієнтів [30]. Результати за 6 та 12 місяців засвідчили відсутність аритмій та загальне поліпшення функції шлуночків і функціонального класу за NYHA [31]. Метод введення СК через венозну систему серця розроблений для пацієнтів з численними та значущими стенозами вінцевих артерій. Недоліки методу: складнощі з введенням СК у ділянку міокарда, що кровопостачається правою вінцевою артерією, та варіабельність анатомії серцевих вен у різних пацієнтів. Переваги методу: паралельне введення СК, на відміну від інтраміокардіального методу, коли клітини вводять перпендикулярно до стінки шлуночка, що, на думку деяких авторів [30, 31], може позитивно впливати на затримку СК у зоні ішемії міокарда.

*Внутрішньосинусне введення.* Введення СК в ішемізовану ділянку міокарда через коронарний синус застосовується під час кардіохірургічних втручань для перфузії тканини серця артеріальною кров'ю або розчинами для захисту міокарда

з метою профілактики ятрогенного ушкодження. Може використовуватися ізольовано для трансплантації СК, особливо в пацієнтів зі значними стенозами вінцевих артерій, але перед інфузією СК необхідно виконати венограму коронарного синуса. На тваринній моделі ушкодження міокарда J. Vicario та співавтори в 2002 р. [37] та S.I. Yokoyama та співавтори в 2006 р. [39] показали, що цей метод не спричиняє гемодинамічних порушень, але значно підвищує ангиогенез. Недолік методики – складність навігації у венозній системі пацієнта [34].

*Пряме інтраміокардіальне введення.* Зазвичай може бути виконано під час торакотомії для відкритих операцій на серці [22] або як окрема процедура, що не потребує зупинки серця та виконується через латеральну мінітораотомію [25]. Такий підхід забезпечує точне і контрольоване введення клітинного препарату у визначену ділянку міокарда без реакції навколишніх тканин та судин. Цей метод дає можливість уникати проблеми мобілізації та хоумінгу трансплантованих клітин і такого можливого ускладнення, як мікроемболізація. Це, в першу чергу, стосується клітин великих розмірів, зокрема стромальних стовбурових клітин кісткового мозку.

Найбільший недолік цього методу порівняно з іншими системами доставки – інвазивність. Існують значні ризики виникнення ускладнень, таких як перфорація міокарда в місці ін'єкції, розвиток системних емболій, розвиток небезпечних для життя аритмій, а в окремих випадках можливі навіть летальні випадки [11]. В експериментах на свинях зареєстровано випадки кровотечі з місця проколу міокарда під час та після виконання процедури, що призводило до зменшення пулу захоплених міокардом клітин порівняно з ендоміокардіальним введенням через катетер, що буде розглянуто нижче [10]. Період відновлення також суттєво подовжений. З цих причин кількаразове введення СК одному пацієнту небажане.

*Черезкамерний інтраміокардіальний шлях введення.* З появою нових катетерів та систем візуалізації стало можливим застосування інтраміокардіальних ін'єкцій з порожнини камер серця. Такий підхід дозволяє виконувати точне введення СК через катетер під контролем NOGA. Цей метод випробувано на тваринах A. Sacchetti та співавторами, які показали ефективність методу та поліпшення серцевої функції після трансплантації СК таким способом [26]. Недолік методу, як і інших ін'єкційних технік, – ризик перфорації стінки шлуночка та виникнення небезпечних для життя аритмій.

*Транссудинний інтраміокардіальний шлях введення.* Черезшкірний транссудинний інтраміо-

кардіальний шлях введення СК частіше застосовують у пацієнтів з хронічною СН (що виникла як ускладнення ІХС), оскільки більша частина вінцевих артерій стенозована [21]. На сьогодні доступно два варіанти методики введення: перший – транссудинний венозний підхід, другий – транссудинний артеріальний підхід. На відміну від хірургічного методу, інтраміокардіальне введення СК через вінцеві судини може застосовуватися у пацієнтів з високим ризиком хірургічного втручання та, при потребі, використовуватися багато разів [29]. Важлива складова методики – оптимізація системи навігації. Транссудинне інтраміокардіальне введення СК потребує точного візуального контролю у порожнині шлуночка для належного встановлення катетера в місце ін'єкції.

*Трансплантація шарів СК на штучних носіях.* Один із новітніх методів, суть якого – регенерація ушкоджених кардіоміоцитів, шляхом трансплантації носія донорських чи аутологічних СК, або факторів росту, що стимулюють проліферацію кардіоміоцитів. R. Sui та співавтори в 2011 р. повідомили про відкриття кількох природних матеріалів (желатин, Matrigel, колаген) та 7 синтетичних матеріалів, що можуть бути використані для тканинної інженерії [32]. Z. Li та співавтори спроектували новий термочутливий ін'єкційний гідрогель, який прискорював диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин у кардіоміоцити на 76 % [19]. Ведуться розробки створення багатошарових трансплантатів клітин. Це дасть можливість трансплантувати шари клітин зі збереженими контактами та мінімізувати втрати клітин під час доставки до ішемізованих ділянок [19]. У дослідженні на мишах у 2006 р. встановили, що шар клітин, трансплантований у ділянку ішемізованого міокарда, виживає, закріплюється, в ньому формуються судини та утворюються кардіоміоцити [3]. Автори показали, що через паракринну регуляцію шар трансплантованих клітин стимулює ангиогенез в ішемізованому регіоні та приводить до поліпшення серцевої функції.

### **Висновки**

Багаторічний досвід експериментальних і клінічних досліджень застосування СК при захворюваннях серця, зокрема ІХС, дозволив окреслити низку підходів до техніки трансплантації СК. Кожен з них має свої особливості.

Клітини, введені інфузійним методом, поширюються з током крові по всьому організму і реагують на хоумінг-сигнали з будь-яких ішемізованих тканин, що приводить до збільшення їх кількості в зонах ішемії. До переваг інфузій слід

віднести простоту, безпечність та можливість багаторазового введення.

Інтраміокардіальна ін'єкція дозволяє ввести СК більш точно та локалізовано, а також приводить до клінічно більш суттєвого поліпшення серцевої функції [16, 24]. Недоліки методу – ятрогенні травми та виникнення аритмій. При його застосуванні втрачається значна частина трансплантованих клітин через скорочення міокарда, кровотечі з місця пункції та вимивання СК венозною кров'ю [33].

Перспективний напрямок – внутрішньокоронарне введення СК. Переваги внутрішньокоронарного введення: кращі віддалені наслідки, оскільки трансплантовані клітини потра-

плять у середовище, де більше кисню та нутрієнтів, крім того, артерії не містять клапанів, які затримують частину СК. Проте необхідно зауважити, що у значної кількості пацієнтів, у яких СН поєднується з ІХС, артеріальний доступ є найважчим, а інколи неможливим взагалі [14]. Венозний доступ дозволяє обійти цю проблему, але звивистість та особливості анатомії серцевих вен значно ускладнюють процедуру трансплантації. Анатомічно вінцеві артерії мають відносно менший просвіт, тиск у них більший, що підвищує ризик перфорації стінки.

Методики конструювання трансплантатів клітинних моношарів ще тільки зароджуються, і немає достовірних даних щодо їх застосування.

## Література

1. Горбась І.М. Шемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // Здоров'я України.– 2009.– №3/1.– С. 57–59.
2. Barbash I.M., Chouraqui P., Baron J. et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution // *Circulation*.– 2003 – Vol. 108, N 7.– P. 863–868.
3. Bel A., Planat-Bernard V., Saito A. et al. Composite cell sheets: A further step toward safe and effective myocardial regeneration by cardiac progenitors derived from embryonic stem cells // *Circulation*.– 2010.– Vol. 122, N 11 (Suppl. 1).– P. 118–123.
4. Chin B.B., Nakamoto Y., Bulte J.W.M. In oxine labelled mesenchymal stem cell SPECT after intravenous administration in myocardial infarction // *Nuclear Medicine Communications*.– 2003.– Vol. 24, N 11.– P. 1149–1154.
5. Copland B. Mesenchymal stromal cells for cardiovascular disease // *J. Cardiovasc. Disease Research*.– 2011.– Vol. 2, N 1.– P. 3–13.
6. Dib N., Khawaja H., Varner S. et al. Cell therapy for cardiovascular disease: a comparison of methods of delivery // *J. Cardiovasc. Translational Research*.– 2011.– Vol. 4, N 2.– P. 177–181.
7. Dib, P. Menasche, J.J. Bartunek et al. Recommendations for successful training on methods of delivery of biologics for cardiac regeneration: a report of the International Society for Cardiovascular Translational Research // *JACC*.– 2010.– Vol. 3, N 3.– P. 265–275.
8. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Committee for Practice Guidelines // *Eur. J. Heart Fail.*– 2008.– Vol. 10 (10).– P. 933 – 89.
9. Gavira J.J., Herreros J., Perez A. et al. Autologous skeletal myoblast transplantation in patients with nonacute myocardial infarction: 1-year follow-up // *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*.– 2006.– Vol. 131, N 4.– P. 799–804.
10. Grossman P.M., Han Z., Palasis M. et al. Incomplete retention after direct myocardial injection // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*.– 2002.– Vol. 55, N 3.– P. 392–397.
11. Hagège A.A., Marolleau J.-P., Vilquin J.-T. et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients // *Circulation*.– 2006.– Vol. 114, N 1.– P. 1108–1113.
12. Halkos M.E., Zhao Z.Q., Kerendi F. et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells enhances regional perfusion and improves ventricular function in a porcine model of myocardial infarction // *Basic Research in Cardiology*.– 2008.– Vol. 103, N 6.– P. 525–536.
13. Hare J.M., Traverse J.H., Henry T.D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiology*.– 2009.– Vol. 54, N 24.– P. 2277–2286.
14. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A. et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study // *Arch. Intern. Medicine*.– 2001.– Vol. 161, N 7.– P. 996–1002.
15. Hofmann M., Wollert K.C., Meyer G.P. et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium // *Circulation*.– 2005.– Vol. 111, N 17.– P. 2198–2202.
16. Hou D., Youssef E.A.S., Brinton T.J. et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials // *Circulation*.– 2005.– Vol. 112 – № 9 (Suppl.).– P. 150–156.
17. Kastrup J., Jørgensen E., Rück A. et al. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A 165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris: a randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial // *J. Amer. Coll. Cardiology*.– 2005.– Vol. 45, N 7.– P. 982–988.
18. Kim R.J., Wu E., Rafael A. et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction // *New Engl. J. Medicine*.– 2000.– Vol. 343, N 20.– P. 1445–1453.
19. Li Z., Guo X., Palmer A.F. et al. High-efficiency matrix modulus-induced cardiac differentiation of human mesenchymal stem cells inside a thermosensitive hydrogel // *Acta Biomaterialia*.– 2012.– Vol. 8, N 10.– P. 3586–3595.
20. Losordo D.W., Vale P.R., Hendel R.C. et al. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia // *Circulation*.– 2002.– Vol. 105, N 17.– P. 2012–2018.
21. Mozid M., Arnous S., Sammut E.C. et al. Stem cell therapy for heart diseases // *British Medical Bulletin*.– 2011.– Vol. 98, N 1.– P. 143–159.
22. Patel A.N., Geffner L., Vina R.F. et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*.– 2005.– Vol. 130, N 6.– P. 1631–1638.
23. Penn S., Ellis S., Gandhi S. et al. Adventitial delivery of an allogeneic bone marrow-derived adherent stem cell in acute myocardial infarction: phase I clinical study // *Circulation*.– 2012.– Vol. 110, N 2.– P. 304–311.
24. Perin E.C., Silva G.V., Assad J.A.R. et al. Comparison of intracoronary and transendocardial delivery of allogeneic mesenchymal cells in a canine model of acute myocardial infarction // *J. Molecul. Cell. Cardiology*.– 2008.– Vol. 44, N 3.– P. 486–495.
25. Pompilio G., Steinhoff G., Liebold A. et al. Direct minimally

- invasive intramyocardial injection of bone marrow-derived AC133+ stem cells in patients with refractory ischemia: preliminary results // *Thorac. Cardiovasc. Surgeon.*– 2008.– Vol. 56, N 2.– P. 71–76.
26. Sacchetti A., Harris R.H., Sharon A. et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2001.– Vol. 37, N 6.– P. 1726–1732.
  27. Schachinger V., Erbs S., Elsasser A. et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction // *New Engl. J. Med.*– 2006.– Vol. 355.– P. 1210–1221.
  28. Segers V.F., Lee R.T. Stem-cell therapy for cardiac disease // *Nature.*– 2008.– Vol. 451.– P. 937–942.
  29. Sherman W., Martens T.P., Viles-Gonzalez J.F. et al. Catheter-based delivery of cells to the heart // *Nature Clin. Pract. Cardiovasc. Medicine.*– 2006.– Vol. 3, N 1.– P. 57–64.
  30. Siminiak T., Fiszer D., Jerzykowska O. et al. Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26, N 12.– P. 1188–1195.
  31. Siminiak T., Burchardt P., and Kurpisz M.. Postinfarction heart failure: surgical and trans-coronary-venous transplantation of autologous myoblasts // *Nature Clin. Practice Cardiovasc. Medicine.*– 2006.– Vol. 3, N 1.– P. 46–51.
  32. Sui R., Liao X., Zhou X. et al. The current status of engineering myocardial tissue // *Stem Cell Reviews and Reports.*– 2011.– Vol. 7, N 1.– P. 172–180.
  33. Terrovitis J., Lautamäki R., Bonios M. et al. Noninvasive quantification and optimization of acute cell retention by in vivo positron emission tomography after intramyocardial cardiac-derived stem cell delivery // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2009.– Vol. 54, N 17.– P. 1619–1626.
  34. Thompson CA, Nasser BA, Makower J, et al. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty. A novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 41.– P. 1964–1971.
  35. Thompson C.A., Nasser B.A., Makower J. et al. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty: a novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2003.– Vol. 41, N 11.– P. 1964–1971.
  36. Vicario J., Campo C., Piva J. et al. One-year follow-up of transcatheter sinus administration of autologous bone marrow in patients with chronic refractory angina // *Cardiovasc. Revascularization Medicine.*– 2005.– Vol. 6, N 3.– P. 99–107.
  37. Vicario J., Piva J., Pierini A. et al. Transcatheter sinus delivery of autologous bone marrow and angiogenesis in pig models with myocardial injury // *Cardiovasc. Radiation Medicine.*– 2002.– Vol. 3, N 2.– P. 91–94.
  38. Won J.K., Kang H.-J., Kim H.-S. et al. Tissue distribution of 18F-FDG-labeled peripheral hematopoietic stem cells after intracoronary administration in patients with myocardial infarction // *J. Nuclear Medicine.*– 2006.– Vol. 47, N 8.– P. 1295–1301.
  39. Yokoyama S.I., Fukuda N., Li Y. et al. A strategy of retrograde injection of bone marrow mononuclear cells into the myocardium for the treatment of ischemic heart disease // *J. Molec. Cell. Cardiology.*– 2006.– Vol. 40, N 1.– P. 24–34.

**А.В. Габрієлян<sup>1</sup>, Р.В. Салютин<sup>1</sup>, А.В. Якушев<sup>1</sup>, В.Ф. Онищенко<sup>1</sup>, В.М. Шаблій<sup>2</sup>,  
Т.Н. Доманський<sup>1</sup>, І.В. Кудлай<sup>1</sup>, С.В. Романова<sup>1</sup>, О.І. Миронюк<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Національний інститут хірургії та трансплантології ім. А.А. Шалімова НАМН України, Київ

<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, Київ

### Современные подходы и методы трансплантации стволовых клеток больным с терминальной стадией сердечной недостаточности

Цель – проанализировать существующие методы введения стволовых клеток больным с терминальной стадией сердечной недостаточности. На сегодня существует ряд классических подходов к лечению данной патологии, но они не всегда эффективны. Поэтому в мире идет постоянный поиск альтернативных методов лечения сердечной недостаточности, и один из них – клеточная терапия. Применение стволовых клеток открыло новые вопросы, в частности выбора способа доставки стволовых клеток в целевую зону. В обзоре проанализированы возможные пути введения стволовых клеток при лечении ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Продемонстрированы преимущества и недостатки каждого из методов трансплантации стволовых клеток. В каждом конкретном случае, выбирая метод введения, необходимо индивидуально взвешивать его положительные и отрицательные аспекты для пациента.

**Ключевые слова:** стволовые клетки, заболевания сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца.

**A.V. Gabrielian<sup>1</sup>, R.V. Salutin<sup>1</sup>, A.V. Yakushev<sup>1</sup>, V.F. Onischenko<sup>1</sup>, V.M. Shabliy<sup>2</sup>,  
T.M. Domanskiy<sup>1</sup>, I.V. Kudlay<sup>1</sup>, S.V. Romanova<sup>1</sup>, O.I. Mironyuk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Contemporary approaches and methods of stem cell transplantation in patients with end-stage heart failure

The aim – to analyze existing methods for the introduction of stem cells to patients with end-stage heart failure. Classical approaches to the treatment of heart failure are not always effective. Therefore, the world is looking for alternative methods of treating heart failure and one such method is cell therapy. However, the use of stem cells opens new questions, one of which is to choose the method of delivery of stem cells into the targeted area. So in this review we analyzed possible ways of introduction of stem cells during the treatment of ischemic heart disease and chronic heart failure. We have demonstrated the strengths and weaknesses of each method of stem cell transplantation. However, despite variety of existing routes of administration today, the choice of optimal method for each situation remains a problem. So there positive and negative aspects of usage the existing routes of administration must be evaluated individually for each patient.

**Key words:** stem cells, heart disease, chronic heart failure, myocardial infarction, ischemic heart disease.