

УДК: 615.387:612.419.014+616.155.392

И.С. КОЛБАЙ, В.С. ТОЛМАЧЕВ*, Л.Х. МАХМУДОВА

МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(Институт физиологии человека и животных МОН РК; *Республиканский научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка МЗ РК)

Приведен анализ данных литературы, посвященной биологии, методам выделения и культивирования стволовых клеток из различных источников и использование полученных клеток в терапии сердечных патологий.

Самое важное свойство стволовой клетки (СК) – плюрипотентность (или мультипотентность), т. е. способность дать начало различным типам клеток, причем после деления СК ее дочерняя клетка стоит перед выбором – оставаться СК как родительская или встать на путь, необратимо ведущий к дифференцировке [1]. На сегодняшний день предложено много источников получения СК: костный мозг, пуповинная кровь, жировая ткань, амниотическая жидкость человека, периферическая кровь [2–7].

Большая часть СК взрослого человека находится в костном мозге (КМ), который у взрослого человека содержит гемопоэтические (1–2%) и стромальные (<0,05%) СК [8]. КМ содержит малочисленную популяцию CD34-CD45⁻ клеток, называемых мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) [9]. Эти клетки экспрессируют CD105, CD73, CD166, CD44, STRO-1, SH2, SH3, CD29, CD44, CD71, CD90, CD106, CD120a, CD124, но не имеют CD14, CD34, CD45 и CD68, которые присущи гемопоэтическим стволовым клеткам (ГСК) [10,11]. МСК также обладают способностью дифференцироваться в хондроциты, остеобласты, адипоциты, фибробласты и могут формировать строму костного мозга [12]. Экспериментальным путем была показана возможность дифференцировки МСК в сердечную и скелетную мышечные ткани при действии 5-азацитина (вещества, деметилирующего ДНК) и микроокружения, к примеру, взаимодействие «клетка-клетка» между МСК и мышечными тканями [13].

До сих пор МСК получали преимущественно из костного мозга, поскольку считалось, что в периферической крови их количество ничтожно мало. Однако была выявлена возможность вы-

деления этих клеток из периферической крови при их связывании с поверхностью фибриновых микрошариков, что позволяло получить достаточное количество клеток для дальнейшего их выращивания в культуре [14].

Жировая ткань может стать не только дополнительным источником взрослых МСК для биомедицинских исследований, но и альтернативой костному мозгу, изъятие которого сопровождается некоторыми технологическими и медицинскими трудностями [15].

Пуповинная кровь (ПК) содержит гемопоэтические клетки-предшественники и стволовые клетки с более высоким потенциалом пролиферации и самообновления по сравнению с КМ и ГСК периферической крови. Но СК в ПК содержится мало по сравнению с КМ или ГСК периферической крови [16].

На сегодняшний день эти клетки выделяют при помощи адгезии к пластику [14,17,18]. Суспензию клеток получают из бедренной, берцовой, подвздошной или грудной костей методом вымывания из полостей. У лабораторных животных (например, 2–4 месячных крысят) под общим наркозом изымается кость, после удаления эпифизов полость кости промывается либо забуференным физиологическим раствором, содержащим гепарин и гентамицин [19], либо модифицированными растворами Dulbecco, Eagle [20]. Забор КМ у человека проводится под местным наркозом. У взрослого донора удаляется костный мозг (5–10 мл), из эпифизов бедренной кости, после этого бедренный сустав протезируется. Клеточная суспензия разбавляется в 2 раза фосфатным буфером раствора Дульбекко (DPBS) и наслаивается на Histopaque в градиенте 1,077 (Sigma). После 30 мин центрифугирования при 400g на

поверхности границ колец будут находиться мононуклеары, их собирают отдельно и промывают центрифугированием в DPBS, осадок клеток ресуспендируют в культуральной среде [15].

Некоторыми авторами были разработаны методы выделения МСК путем липосакции из жировой ткани [20–22]. Взятая масса – липоаспират разбавляется в 3 раза DPBS и сильно встряхивается 2–3 мин, затем центрифугируется (10 мин при 600g), кольцо жировых клеток и супернатант отбрасывают, а осадок стромальных клеток ресуспендируют в культуральной среде. Предварительные эксперименты показали, что количество МСК в этих условиях фактически не изменялось, тогда как эффективность их прилипания к подложке была даже выше, чем после инкубации с ферментами. Основные стадии формирования первичных колоний и культурального роста МСК не отличались от ранее описанных [20–22]. После 2–3 пассажей культура представлена морфологически гомогенной популяцией мононуклеарного фибробласта, иногда с некоторыми процессами [15].

Для выделения МСК из периферической крови пациентам вводили гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) для мобилизации СК. Выделенные таким образом клетки проверяли на наличие маркеров, характерных стромальным МСК CD90, CD105, виментин, фибронектин; при этом маркеры ГСК CD45 и CD34 отсутствовали. Полученные клетки дифференцировались в хондроциты, адипоциты и остеобласты – клетки хрящевой, жировой и костной тканей [14].

Обычно КМ забирают из расчета 10 мл/кг массы тела реципиента. Это позволяет получить подходящую дозу мононуклеарных клеток в пределах $1-4 \times 10^8$ клеток/кг от общего объема КМ, что составляет 1–5% [23,24]. На сегодняшний день выделили и фенотипически характеризовали МСК на некоторых позвоночных, включая человека [25], мышей [26], кроликов [27], собак [28], овец [29], птиц [30], свиней [31], лошадей [32], коров [33].

Суспензию ГСК получают обычно методом вымывания из полости кости. Полученная суспензия является гетерогенной и содержит ГСК, стромальные клеточные элементы, а также зрелые форменные элементы. Количество клеток с фенотипом CD34 среди мононуклеаров КМ составляет около 0,5–3,6 и 0–0,5%.

Обычная процедура выделения ГСК из периферической крови состоит из двух этапов. Первый этап – мобилизация ГСК, для чего применяют рекомбинативные ростовые факторы (фолл-растим – G-CSF и сарграмостим – GM-CSF) в целях повышения выхода гемопоэтических клеток-предшественников из КМ в периферическую кровь. После G-CSF-индуцированной мобилизации ГСК в периферической крови содержится 0,4–1,6% CD34 [34,35]. Второй этап – сепарация посредством лейкофереза.

Из плаценты можно получить малые объемы крови, не более 100 мл. После G-CSF-индуцированной мобилизации ГСК в ПК содержится от 0,6 до 0,1–2,6 % [34, 35]. ПК собирают после рождения ребенка и отделения его от последа, когда плацента еще находится *in utero* или *ex utero*, а также при кесаревом сечении (*ex utero*) [36]. Некоторые авторы утверждают, что если с момента рождения до отделения новорожденного от плаценты проходит не более 30 с, то собираемый объем крови в среднем на 25–40 мл больше, чем при более позднем отделении ребенка. Они отметили также, что раннее отделение ребенка от последа не влечет за собой каких-либо негативных последствий для него [37].

Для сбора ПК предложены следующие способы: при помощи эксфузии крови непосредственно в контейнер (закрытый способ), путем активной эксфузии крови шприцами с дальнейшим промыванием вен плаценты и одновременным дренированием крови в контейнер (открытый способ), посредством активного извлечения крови шприцами и промывания через артерию пуповины с одновременной эксфузией в контейнер (полукрытый способ). Чтобы снизить риск инфицирования и загрязнения материнскими выделениями была предложена закрытая система сбора [38]. Объем крови при этом составлял 64 ± 27 мл. По данным [39] количество крови, собираемой в тот момент пока плацента находится *in utero*, в среднем составляет 55 ± 25 мл. Некоторым исследователям закрытым способом удалось получить 574 образца ПК, причем в среднем было получено 79 ± 26 мл крови [40]. Другой группе исследователей при катетеризации пуповинной вены удалось получить в среднем около 94 мл крови ($56-143$ мл) [41].

A. Nagler *et al.* [42] сравнили все три метода сбора ПК: в первом случае они получили $76,4 \pm 32,1$ мл

ПК с содержанием лейкоцитов $10,5 \pm 3,6 \times 10^6/\text{мл}$; во втором – $174,4 \pm 42,8$ мл и $8,8 \pm 3,4 \times 10^6/\text{мл}$ лейкоцитов, в третьем – $173,7 \pm 41,3$ мл и $9,3 \pm 3,8 \times 10^6/\text{мл}$ лейкоцитов. Они установили зависимость между массой пациента и объемом извлекаемой крови. С учетом того, что каждый образец ПК, как правило, обследуют на стерильность, ВИЧ-1, вирусы гепатитов В и С, сифилис и цитомегаловирусную инфекции [38], было отмечено, что во втором случае инфицирование происходит более часто, чем при первом и третьем способах.

Частота развития и распространенность сердечной недостаточности в человеческой популяции продолжает расти, несмотря на то, что в настоящее время используют широкий спектр лекарственных препаратов и немедикаментозных методов, таких, как коронарное шунтирование, кардиомиопластика, искусственное сердце, трансплантация сердца и др. [43]. Однако при этом возможности клеточных технологий в кардиологии остаются малоизученными.

Наиболее перспективным способом лечения инфаркта миокарда и его последствий является клеточная кардиомиопластика, включающая следующие подходы: проведение локальной терапии цитокинами, введение колониестимулирующих факторов для мобилизации выхода резидентных клеток КМ, трансплантация СК [44].

СК для проведения кардиомиопластики должны обладать способностью к пролиферации и дифференцировке в сократимые клетки, формированию электромеханических контактов с окружающими клетками и не должны вызывать иммунологических реакций со стороны реципиента [21]. При этом возможно использование эмбриональных, фетальных (фетальные кардиомиоциты), соматических СК и клеток-предшественников. Сегодня уже получены клеточные культуры, способные создавать мышечные слои с электрической активностью [42]. Важно учитывать место доставки в поврежденный участок мультипотен-

тных СК, которые под воздействием микроокружения данной ткани дифференцируются в зрелые клетки. Для доставки клеток в область поврежденного миокарда разработаны три подхода: прямое интрамиокардиальное, внутрисосудистое введение, а также тканевая инженерия [44]. Эмбриональные стволовые клетки человека (ЭСК) плюрипотентны, обладают высоким пролиферативным потенциалом. ЭСК получают из эмбриобласта (внутренней клеточной массы) донорских эмбрионов на стадии ранней бластоцисты [45]. Кроме кардиомиоцитов из ЭСК можно получить клетки-водители ритма, клетки Пуркинье [46]. После интрамиокардиальной трансплантации ЭСК крысам было показано созревание клеток, приживание трансплантата и восстановление функции миокарда [47]. Фетальные кардиомиоциты обладают способностью к делению при трансплантации в область миокардиального рубца и формируют функционирующие вставочные диски с кардиомиоцитами реципиента [48]. Однако фетальные кардиомиоциты имеют низкую выживаемость при трансплантации в область поврежденного миокарда. В опытах на крысах, методами количественного ПЦР анализа была выявлена значительная потеря клеток донора после трансплантации в область поражения. Увеличение количества трансплантируемых клеток не приводит к изменению приживаемости [49]. Эндогенные стволовые клетки сердца (ЭСКС) были выделены недавно – это популяция желудочковых миоцитов, способных к делению [50]. Эти клетки мультипотенты, и способны дать начало клеткам эндотелия, гладким миоцитам и функционирующим кардиомиоцитам. У всех млекопитающих эндогенные стволовые клетки сердца имеют фенотип $c\text{-kit}^+$, а у грызунов – также $sca\text{-}1^+$. Они не экспрессируют CD34, CD45 маркеры. При трансплантации меченых $sca\text{-}1^+$ ЭСКС мышам с индуцированной ишемией было показано, что эти клетки дифференцируются в кар-

На уровне поврежденного миокарда	На уровне трансплантируемых клеток
<p>Ишемия, приводящая к увеличению уровня экспрессии HIF-1 клетками в пораженной области и последующей активации экспрессии SDF-1</p> <p>Некроз вызывает высвобождение белка, связывающего хроматин, HMGB1, действующий как внеклеточный аттрактант клеток-предшественников</p> <p>Факторы микроокружения стимулируют рост и дифференцировку СК, контакты СК с кардиомиоцитами</p>	<p>X оуминг-рецепторы CXCR4-рецептор к SDF-1 и $c\text{-kit}^+$ (CD117) – рецептор к фактору роста СК (stem cells factor, SCF)</p> <p>Интегрины и адгезионные молекулы, которые обеспечивают миграцию клеток через стенку сосудов (lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)</p>

диомиоциты и заселяют края поврежденной области [51]. Технологий получения этих клеток пока не разработано.

У свиней с вызванным инфарктом миокарда без предварительного проведения иммуносупрессивной терапии была продемонстрирована следующая особенность МСК: трансплантированные клетки не вызвали иммунного ответа при интрамиокардиальном введении. Меченые клетки были обнаружены в перинфарктной зоне [52].

Что касается механизмов, приводящих к трансдифференцировке СК в кардиомиоциты, вокруг них очень много споров [46,47]. В таблице приведены некоторые возможные механизмы привлечения СК в область повреждения [44].

Как видно из приведенного анализа литературы, во-первых, на сегодняшний день существует много методов выделения и культивирования СК, имеющих как положительные, так и отрицательные стороны, однако унифицированного протокола пока не существует. Во-вторых, нет стандартного подхода в методах лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В-третьих, не решен вопрос, куда лучше вводить трансплантируемые клетки и какие именно СК лучше использовать для этого. И наконец, безопасно ли использование СК в терапевтических целях. Все эти задачи требуют дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsai M.S., Lee J.L., Chang Y.J., Hwang S.M. Isolation of human multipotent mesenchymal stem cells from second-trimester amniotic fluid using a novel two-stage culture protocol. *Hum. Reprod.* 2004;19:1450-1456.
2. Prusa A.R. et al. Neurogenic cells in human amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;191:309-314.
3. In 't Anker, P.S. et al. Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. *Blood* 2003;102:1548-1549.
4. Medina R.J., Kataoka K., Takaishi M., Miyazaki M., Huh N.H. Isolation of epithelial stem cells from dermis by a three-dimensional culture system. *J Cell Biochem.* 2006;98(1):174-84.
5. D'Ippolito G., Diabira S., Howard G.A., Menei P., Roos B.A., Schiller P.C. Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells, a unique population of postnatal young and old human cells with extensive expansion and differentiation potential. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 14):2971-81.
6. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Роберте К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: В 3-х т. 2-е изд., перераб. И доп. Т. 3. Мир, 1994. С. 168-169.
7. Friedenstein A.J., Chailakhjan R.K. and Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures

of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet.* 1970;3:393-403.

8. Strauer B.E. and Kornowski R. Stem cell therapy in perspective *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 929-934.

9. Owen M. Marrow stromal stem cells. *J Cell Sci Suppl* 1988;10:63-76.

10. Meirelles Lda S. and Nardi N.B. Murine marrow-derived mesenchymal stem cell: isolation, in vitro expansion, and characterization. *Br J Haematol.* 2003;123:702-711.

11. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D., Moorman M.A., Simonetti D.W., Craig S. and Marshak D.R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284:143-147.

12. Alhadlaq A., Elisseeff J., Hong L., Williams C., Caplan A.I., B Sharma B., Kopher R.A., Tomkoria S., Lennon D.P., Lopez A. and Mao J.J. Adult stem cell driven genesis of human-shaped articular condyle. *Ann Biomed Eng.* 2004;32:911-923.

13. Wakitani S., Goto T., Pineda S., Young R.G., Mansour J.M., Caplan A.I. and Goldberg V.M. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg.* 1994;76A:579-592.

14. Kadiyala S., Young R.G., Thiede M.A. and Bruder S.P. Culture expanded canine mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential in vivo and in vitro. *Cell Transplant* 1997;6:125-134.

15. Shang Q., Wang Z., Liu W., Shi Y., Cui L. and Cao Y. Tissue-engineered bone repair of sheep cranial defects with autologous bone marrow stromal cells. *J Craniofac Surg* 2001;12:586-593.

16. Lennon D.P., Haynesworth S.E., Jaiswal B.N. and Caplan A.I. Human and animal mesenchymal progenitor cells from bone marrow: identification of serum for optimal selection and proliferation. *In vitro Cell Dev Biol* 1996;32:602-611.

17. Ringe J., Kaps C., Schmitt B., Buscher K., Bartel J., Smolian H., Schultz O., Burmester G.R., Haupt T. and Sittlinger M. Porcine mesenchymal stem cells. Induction of distinct mesenchymal cell lineages. *Cell Tissue Res* 2002;307:321-327.

18. Worster A.A., Nixon A.J., Brower-Toland B.D. and Williams J. Effect of transforming growth factor beta1 on chondrogenic differentiation of cultured equine mesenchymal stem cells. *Am J Vet Res* 2000;61:1003-1010.

19. Niku M., Ilmonen L., Pessa-Morikawa T. and Iivanainen A. Limited contribution of circulating cells to the development and maintenance of nonhematopoietic bovine tissues. *Stem Cells* 2004;22:12-20.

20. Simmons P.J. and Torok-Storb B. Identification of stromal cell precursors in human bone marrow by a novel monoclonal antibody, STRO-1. *Blood* 1991;78:55-62.

21. Seshi B., Kumar S. and Sellers D. Human bone marrow stromal cell: coexpression of markers specific for multiple mesenchymal cell lineages. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26:234-246.

22. Kan I., Melamed E., Offen E. Integral therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells. *Curr. Drug Targ.* 2005;6:31-41.

23. Wang T., Xu Z., Jiang W., Ma A. Cell-to-cell contact induces mesenchymal stem cells to differentiate into cardiomyocyte and smooth muscle cell. *Int. J. Cardiol. In Press* 2005.

24. Jiang Y., Jahagirdar B.N., R.L. Reinhardt R.L., Schwartz R.E., Keene C.D., Ortiz-Gonzalez X.R., Reyes M., Lenvik T.,

Lund T., Blackstad M., Du J., Aldrich S., Lisberg A., Low W.C., Largaespaada D.A. and Verfaillie C.M. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-49.

25. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., et al. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells *Science* 1999, V.284, 2 april, P. 143-147.

26. Shmji Tomita, M.D., Ren-Ke L.i., MD, PhD, Richard D. Weisel MD, Donald A.G., Mickle MD, Eung-Joong Kim MD, Tetsuro Sakai MD, Zhi-Qiang Jia MD. Autologous Transplantation of Bone Marrow Cells Improves Damaged Heart Function *Circulation*, November 9, 1999.

27. Kassis I. et al. Isolation of mesenchymal stem cells from G-CSF-mobilized human peripheral blood using fibrin microbeads. *Bone Marrow Transplant.* 2006 May; 37(10):967-76.

28. Mary Ann Liebert, Inc. Stem Cells and Development Mesenchymal Stem Cells: Isolation and Therapeutics 2004;13:436-448.

29. Bertolini F., Battaglia M. Et al. Placental blood collection: Effects on Newborns Blood. *Vol.85.* 1995;P.3361-3362.

30. Lazzari I., Corsini C., Curioni C. et al. The Milan Cord Blood Bank and the Italian Cord Blood Network *J. Hematother.* Vol.5, N2.1996;P.117-122.

31. Rubinstein P., Taylor P.E., Scaradavou A. et al. Unrelated placental blood for bone marrow reconstitution: Organization of the placental blood program. *Blood Cells.* Vol.20, N 2.1994;P.587-600.

32. Boyse E.A., Broxmeyer H.E., Douglas G.W. Preservation of fetal and neonatal hematopoietic stem and progenitor cells of the blood U.S. Patent 5.004.681. 1991. April 2.

33. Kogler G., Callejas J., Hakenberg P. et al. Hematopoietic transplant potential of unrelated cord blood: critical issues *J. Hematother.* Vol.5, N.2. 1996;P.105-116.

34. Armitage S., Fehily D., Dickenson A. Et al. Cord blood banking: volume reduction of cord blood units using a semi-automated closed system. *Bone Marrow Transplant.* 1999. Vol. 23. N. 5. P. 505-509.

35. Isoyama K., Yamada K., Hirota Y. et al. Study of the collection and separation of umbilical cord blood for use in hematopoietic progenitor cell transplantation. *Int. J. Hematol.* 1996. Vol.63, N2. P.95-102.

36. Nagler A., Stockheim D., Elchalal U. Harvesting of human umbilical cord blood (HUCB) by various methods. *Bone Marrow Transplant.* 1998.- Vol.21.- P.S24.

37. Hung S., Cheng C., Pan C. et al., *Ibid.*, 20, 522-529 (2002).

38. Siepe M., Heilmann C., von Samson P. et al. Stem cell research and cell transplantation for myocardial infarction. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28: 318-24.

39. Lee M.S., Makkar R.R. Stem – cell transplantation in myocardial infarction: a status report. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140(9): 729-37

40. Leone A.M., Rutello S., Bonanno G. et al. Endogenous G-CSF and CD34 cell mobilization after acuter myocardium infarction. *Int. J. Cardiol. In Press* 2005.

41. Li R.K., Jia Z.Q., Weisel R.D. et al. Survival and function of bioengineering cardiac grafts. *Circ.* 1999; 100 (Suppl): II 63-69.

42. Dvash T., Benvenisty N. Human embryonic stem cells as a model for early human development. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18(6); 929-40.

43. Goldenthal M.J., Marin-Garcia J. Stem cells and cardiac disorders: an appraisal. *Cardiovasc. Res.* 2003; 58: 369-77.

44. Min J.Y., Converso K.L. et al. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92: 288-96.

45. Zhang Y.M., Hartzell C., Narlow M. et al. Stem cells derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential. *Circulation* 2002; 106(10): 1294-99.

46. Koh G.Y., Soonpaa M.H., Klug M. G. et al. Stable fetal cardiomyocytes grafts in the hearts of dystrophic mice and dogs. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 2034-42.

47. Zhang M., Methot D., Poppa V. et al. Cardiomyocytes grafting for cardiac repair: graft cell death and antideath strategies. *J. mol. Cell. Cardiol.* 2001; 33: 907-21.

48. Balsam L.B., Wagers A. J., Christensen J.L. et al. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischemic myocardium. *Nature* 2004; 428: 668-73.

49. Oh h., Bradfute S.B., Gallardo T.D. et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 12313-8.

50. Makkar R.R., Price M.J., Lill M. et al. Intramyocardial injection of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells without immunosuppression preserves cardiac function in a porcine model of myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2005; 10(4): 225-33.

51. Dai W., Hale S.L., Martin B.J. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in postinfarcted rat myocardium: short- and long-term effects. *Circulation* 2005; 112(21):214-23.

52. Kraitchman D.L., Tatsumi M., Gilson W.D. et al. Dynamic imaging of allogeneic mesenchymal stem cells trafficking to myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112(10): 1451-61.

Резюме

Мақалада стволды клеткаларды алу әдістері мен жүрекке қан тамырлары ауруларын емдеу үшін пайдалану принциптеріне биологиялық әдебиеттерге талдау келтірілген.

Summary

The data of literature concerning the biology, methods of isolation and culturing of the stem cells from the different tissues and the usage of these cells in the therapy of the heart pathologies is given