

НЕСТЕРУК Ю. А.¹, НЕМКОВ А. С.¹,
БЕЛЫЙ С. А.¹, РЫЖКОВА Д. В.²,
КАЛЕНИЧЕНКО А. В.¹, КОМОК В. В.¹

Оценка динамики кровоснабжения и метаболизма миокарда после интракоронарного введения аутологичных мононуклеаров костного мозга

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: Jullyn@yandex.ru

Реферат

Заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) остается на высоком уровне. И причиной тому во многом являются больные с рецидивом стенокардии после коронарного шунтирования и больные с дистальным поражением коронарного русла, которым не показано хирургическое лечение. Цель исследования — оценить динамику кровоснабжения и метаболизма миокарда после интракоронарного введения аутологичных мононуклеаров костного мозга (АМКМ), в том числе с использованием позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ).

Оценка производилась на основании клинических данных, характеризующих кровоснабжение миокарда: функциональный класс стенокардии напряжения, потребность в нитропрепаратах, толерантность к физическим нагрузкам, а также инструментальных методов исследования — оценка коронарограмм, перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и оценка метаболизма миокарда по данным ПЭТ.

Через год после интракоронарного введения АМКМ достоверно уменьшается функциональный класс стенокардии, количество потребляемого нитроглицерина в месяц, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам по данным тредмил-теста, теста с 6-минутной ходьбой. По данным ОФЭКТ, через 1 год в клеточной группе наблюдается уменьшение площади дефекта перфузии миокарда в покое менее 60 % и увеличение скорости утилизации глюкозы по данным ПЭТ.

Интракоронарное введение АМКМ улучшает кровоснабжение и метаболизм миокарда у больных с ИБС и не способствует прогрессированию атеросклероза коронарных артерий.

Ключевые слова: стволовые клетки, ИБС, кровоснабжение, перфузия, метаболизм, мононуклеары, костный мозг.

Введение

Мононуклеары — это общее название ядродержащих клеток крови, по строению напоминающих лимфоциты. Данную фракцию клеток получают путем забора костного мозга с последующей седиментацией эритроцитов, центрифугированием и сепарацией на различные фракции. Методика была разработана в Клинике гематологии и трансфузиологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. После выделения мононуклеарную фракцию составляют лейкоциты, лимфоциты и следующие группы стволовых клеток: гемопоэтические клетки, предшественники эндотелиоцитов, стволовые мезенхимные клетки, очень маленькие эмбриональноподобные клетки — VSEL [1, 2, 4, 6, 9, 10, 18, 21, 22].

Впервые в клинической практике АМКМ были использованы доктором В. Е. Strauer в 2002 г. [23]. Введение АМКМ показало свою эффективность у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и без проявлений ХСН: после интра-

коронарного введения АМКМ, по данным литературы, у больных уменьшаются проявления сердечной недостаточности, уменьшаются размеры левого желудочка, увеличивается фракция выброса, уменьшается функциональный класс стенокардии, увеличивается толерантность к физической нагрузке [8, 17, 20, 23, 24]. В ряде работ было отмечено увеличение перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) после лечения стволовыми клетками, но большинство этих работ оценивало перфузию после интрамиокардиального введения АМКМ [5, 7, 14, 24]. Нам не встретились работы, где проводилась оценка динамики метаболизма миокарда после лечения по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ).

Целью работы стало оценить динамику кровоснабжения и метаболизма миокарда после интракоронарного введения АМКМ у больных ИБС с проявлениями коронарной недостаточности, в том числе с использованием ПЭТ.

Материал и методы исследования

Проводилась оценка клинических данных, характеризующих кровоснабжение миокарда: функциональный класс стенокардии напряжения, потребность в нитропрепаратах, толерантность к физической нагрузке, а также инструментальные методы исследования — оценка коронарограмм, перфузии миокарда по данным ОФЭКТ и оценка метаболизма миокарда по данным ПЭТ.

Всего нами были обследованы 22 человека, которым АМКМ были введены интракоронарно в период с 2009 по 2010 г. Критериями включения больных в исследование являлись наличие стенокардии напряжения 2–4 функционального класса по классификации Канадского кардиологического общества, невозможность выполнения прямой реваскуляризации миокарда, наличие сохранной фракции выброса (глобальная фракция выброса — более 50 %) и нормальных размеров левого желудочка (диастолический размер левого желудочка — менее 55 мм).

В исследование вошли больные с рецидивом стенокардии после аортокоронарного шунтирования и больные с дистальным поражением коронарного русла, которым невозможно выполнить прямую реваскуляризацию миокарда. Мужчин было 16 (73 %), женщин — 6 (27 %). Медиана возраста больных — 61 (43–75) год. 77 % больных ранее перенесли один и более инфаркт миокарда в анамнезе. Сахарный диабет 2 типа отмечался у 18 % больных. Медиана функционального класса стенокардии по Канадской классификации была 3 (2–4) ф. кл. По характеру поражения коронарных артерий больные были разделены на однососудистое поражение — 5 человек (23%), двухсосудистое поражение — 5 человек (23 %) и трехсосудистое поражение — 3 человека (13 %), больные с дистальным поражением коронарного русла — 9 человек (41 %). Медиана потребления нитроглицерина составила 56 (0–336) таблеток в неделю. Медиана толерантности к физическим нагрузкам по данным тредмил-теста — 4,6 (2–10) Mets, по данным теста с 6-минутной ходьбой — 276 (40–480) метров. Все больные до и во время исследования получали максимальную антиангинальную консервативную терапию: бета-блокаторы, аспирин, нитраты длительного действия в максимальной дозе, по необходимости гипотензивные препараты, короткие нитраты по требованию. Медикаментозная терапия не менялась на протяжении всего исследования.

Методика ОФЭКТ. За 48 часов до исследования отменяли прием антиангинальных препаратов. Исследование проводили в покое на двухдетекторном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе E.cam фирмы Siemens. В качестве радиофармпрепарата (РФП) использовали ^{99m}Tc-технетрил. Сбор данных осуществляли через 1 час после введения 370 МБк РФП. Запись нативного скинтиграфического изображения выполняли в 32-х проекциях в матрицу 64 × 64 пикселя и zoom 1,45. Для исследования использовали низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения. Детекторы устанавливали под углом 90°. Вращение детекторов осуществляли по нециркулярной орбите по дуге на 90°, начиная

с правой передней косой проекции (45°). Время экспозиции на одну проекцию составляло 30 с. Реконструкцию нативных данных выполняли методом обратного проецирования с формированием 20–25 поперечных срезов сердца. Анализ полученных результатов производили по срезам, построенным по трем осям левого желудочка (ЛЖ) с использованием визуальных и полуколичественных критериев [20]. Площадь дефектов перфузии оценивали в процентном отношении к площади поверхности левого желудочка. Топическую диагностику при выполнении полуколичественного анализа осуществляли по унифицированной 17-сегментарной модели левого желудочка.

Методика ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ. ПЭТ выполняли в отделении ПЭТ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий». За 4–5 часов до начала исследования пациенту разрешали легкий углеводный завтрак, а также за сутки исключали прием алкоголя, кофеинсодержащих продуктов (чай, кофе, шоколад, кока-кола, пепси-кола) для уменьшения концентрации свободных жирных кислот в плазме крови. Для стандартизации условий проведения ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ пациентов подготовку к исследованию выполняли по методике «эугликемический–гиперинсулинемический клемп». Через 1 час после начала инфузии глюкозы и инсулина производили внутривенное введение ¹⁸F-ФДГ в дозе из расчета 180 МБк на единицу площади поверхности тела пациента. Эмиссионное ПЭТ-сканирование начинали сразу после внутривенного введения ¹⁸F-ФДГ и выполняли в динамическом режиме. Реконструкцию исходных данных проводили с использованием метода обратной проекции с Zoom=2,5 и фильтром Hanning 0,6. Обработку полученных результатов выполняли методом количественного анализа с использованием программного пакета «Carimas 2.2.44» для расчета скорости утилизации глюкозы, отражающей уровень углеводного обмена в кардиомиоцитах, по методике Patlak [3]. Для определения влияния трансплантации АМКМ на метаболизм глюкозы в миокарде оценивали динамику абсолютных значений скорости утилизации глюкозы в миокарде в относительных единицах (процентах).

Результаты исследования

Оценка кровоснабжения миокарда производилась исходно и через 1 год после интракоронарного введения АМКМ. В табл. 1 отражена динамика стенокардии напряжения в группе больных без ХСН исходно и через 1 год.

Через год после интракоронарного введения АМКМ достоверно уменьшается функциональный класс стенокардии у больных ИБС без ХСН.

Также у этих больных проводилась оценка количества потребляемого нитроглицерина в месяц и толерантности к физическим нагрузкам. В табл. 2 отражена динамика потребления нитроглицерина в таблетках в месяц (одна доза нитропрепа была приравнена к одной таблетке нитросорбида или нитроглицерина) у больных из клеточной группы без ХСН исходно и через 1 год.

Динамика стенокардии у больных исходно и через 1 год

Таблица 1

Год	Динамика стенокардии напряжения (ф. кл.) (n=22)			критерий Вилкоксона
	медиана	интервал		
0	3	2–4		p=0,0001
1	2	0–3		

Динамика потребления нитроглицерина у больных клеточной группы исходно и через 1 год

Таблица 2

Год	Динамика потребления нитроглицерина в месяц (табл.) (n=22)			критерий Вилкоксона
	медиана	интервал		
0	56	0–336		p=0,026
1	16	0–400		

Динамика толерантности к физическим нагрузкам по данным тредмил-теста у больных исходно и через 1 год

Таблица 3

Год	Динамика толерантности к физическим нагрузкам (Mets) (n=11)			критерий Вилкоксона
	медиана	интервал		
0	4,6	2–10		p=0,236
1	7	4,6–7		

Динамика толерантности к физическим нагрузкам по данным теста с 6-минутной ходьбой исходно и через 1 год

Таблица 4

Год	Динамика толерантности к физическим нагрузкам (м), (n=22)			критерий Вилкоксона
	медиана	интервал		
0	276	40–480		p=0,033
1	355	25–732		

Динамика перфузии миокарда в покое по данным ОФЭКТ исходно и через 1 год

Таблица 5

Показатель	Больные клеточной группы (n=10)				Критерий Вилкоксона
	исходно		через 1 год		
	медиана	интервал	медиана	интервал	
Площадь дефекта перфузии (менее 60 %), %	18,3	5,4–36,5	11	4,7–31,6	p=0,05

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Медиана таблеток нитроглицерина, потребляемого больными клеточной группы, достоверно уменьшилась через 1 год с 56 до 16 таблеток в месяц.

Через 1 год, по данным тредмил-теста (табл. 3), в группе клеточного лечения без ХСН толерантность к физическим нагрузкам измеренная в Mets увеличилась с 4,6 до 7 Mets.

Небольшое количество больных, которым был выполнен тредмил-тест, связано, в первую очередь, с системным атеросклерозом. В этой категории больных ИБС часто сочетается с поражением сосудов нижних конечностей, а также с ишемической болезнью головного мозга и ранее перенесенными нарушениями мозгового кровообращения. Также отсутствие статистически достоверных изменений по данным тредмил-теста можно объяснить его «жесткостью», другими словами, необходимостью больных ходить в навязываемом протоколом Брюса темпе.

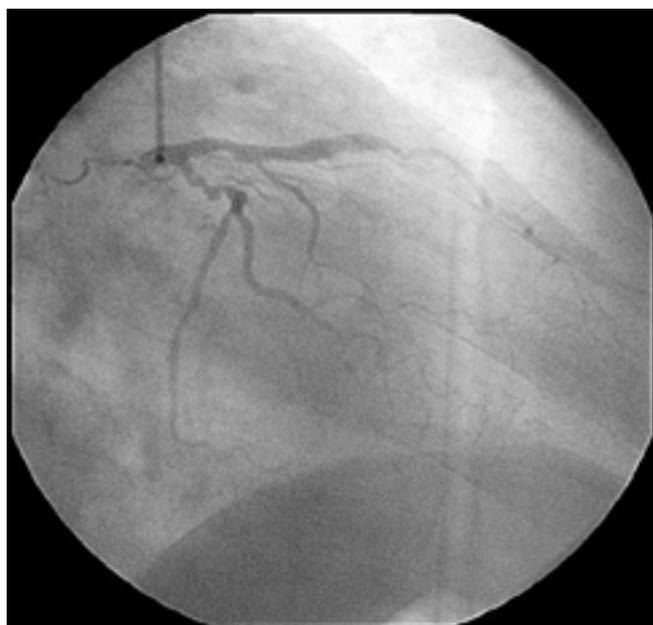
Более информативным для оценки толерантности к физическим нагрузкам нам представляется тест с 6-минутной ходьбой, так как больной в этом тесте темп ходьбы выбирает сам, а также имеет возможность остановиться в любое время для отдыха и продолжить выполнение теста далее, поэтому данный тест может быть использован у больных с 4 функциональным классом стенокардии. Динамика теста с 6-минутной ходьбой представлена в табл. 4: в клеточной группе достоверно увеличилась продолжительность ходьбы за 6 минут с 276 до 355 м. Кроме того, значение 355 м — это нижняя граница второго функционального класса, т. е. больные клеточной группы перешли из 3-го во 2-й функциональный класс толерантности к физической нагрузке, что соотносится с динамикой

стенокардии, которую мы получили ранее. Были проанализированы коронарограммы 5-ти больных, которые выполнялись исходно и через 1 год после интракоронарного введения АМКМ. Ни у одного из больных визуально по данным коронарографии не было отмечено прогрессирования атеросклероза: не было выявлено новых зон сужений коронарных артерий, а также увеличения степени стеноза. Это показывает достаточную безопасность метода и отсутствие влияния интракоронарного введения АМКМ на прогрессирование атеросклероза коронарных артерий (рис. 1). 10-ти больным из клеточной группы была выполнена ОФЭКТ для определения динамики перфузии миокарда (табл. 5). По данным ОФЭКТ, через 1 год в клеточной группе наблюдается уменьшение площади дефекта перфузии миокарда в покое менее 60 % с 18,3 до 11 % ($p=0,05$). Динамика показателя отражена на рис. 2.

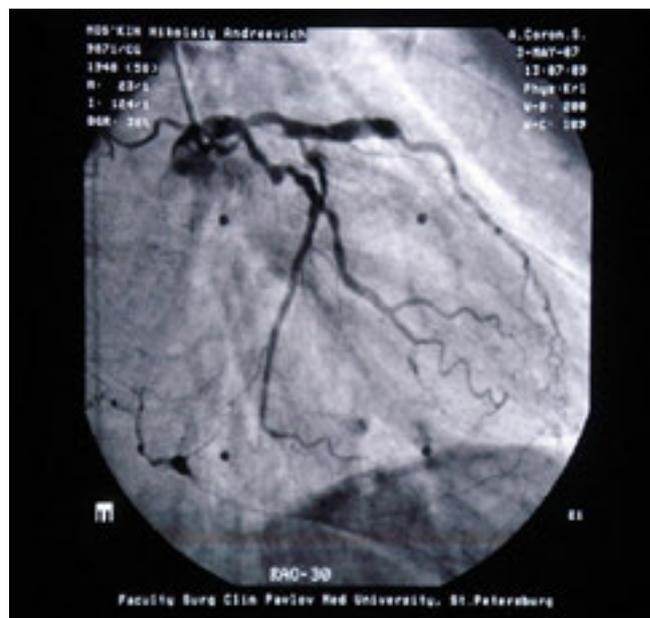
Также нами показано, что этот эффект сохраняется на протяжении 4-х лет, и только через 4 года площадь дефекта перфузии миокарда в покое менее 60 % становится больше, чем до введения АМКМ.

Оценка метаболизма сердечной мышцы исходно и через 1 год после интракоронарного введения АМКМ проводилась 10 человекам. На рис. 3 отображена динамика скорости утилизации глюкозы суммарно во всех сегментах у всех больных в процентах.

Общий прирост скорости утилизации глюкозы в миокарде левого желудочка составил +53 % от исходных показателей. Данные различия являются достоверными ($p<0,0001$). Мы можем утверждать, что данные изменения не связаны с ухудшением кровоснабжения в этих сегментах и не являются проявлением гибернации миокарда, так как у больных



a



b

Рис. 1. Коронарограммы больного М. ИБС с ХСН исходно (*a*) и через 5 лет после интракоронарного введения АМКМ (*b*). Нет прогрессирования атеросклероза, напротив; отмечено появление дистального русла, что позволило больному через 5 лет провести операцию АКШ

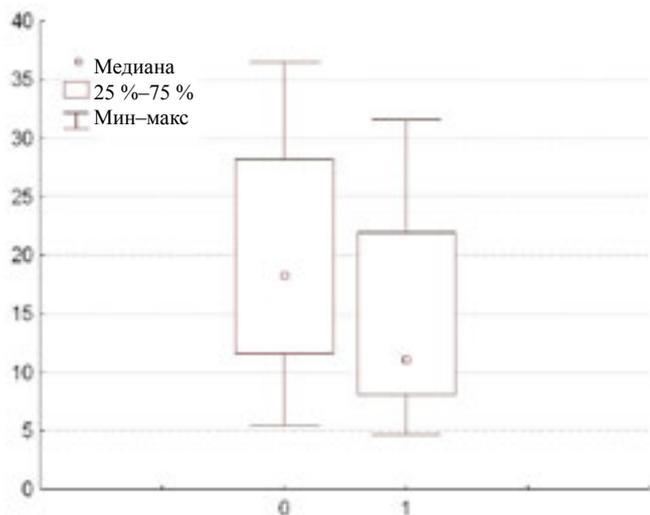


Рис. 2. Динамика площади дефекта перфузии миокарда в покое по данным ОФЭКТ исходно и через 1 год, %

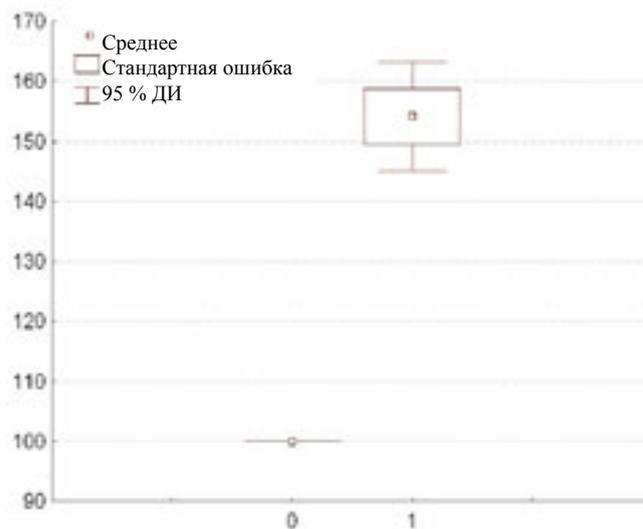


Рис. 3. Динамика скорости утилизации глюкозы по данным ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой у всех больных, %

за время наблюдения было отмечено уменьшение функционального класса стенокардии, увеличение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение потребления нитропрепаратов.

Обсуждение результатов

Несмотря на значительные успехи в области лечения больных ИБС, заболеваемость и смертность остается на высоком уровне. И причиной тому во многом являются больные с осложненной формой течения ИБС, а именно — больные с рецидивом стенокардии после коронарного шунтирования и больные с дистальным поражением коронарного русла, которым не показано хирургическое лечение. Особенно многочисленной, в связи с увеличением числа проводимых операций в начале XXI в., представляется группа больных с рецидивом стенокардии после коронарного шунтирования. Повторные операции имеют повышенную послеоперационную летальность и в ряде случаев принципиально невозможны при атеросклеротическом поражении дистального коронарного русла.

В настоящее время альтернативным методом лечения больных ИБС, которым не показано оперативное лечение, является интракоронарное введение АМКМ.

На основании полученных нами данных можно сделать вывод, что интракоронарное введение АМКМ улучшает кровоснабжение миокарда, что доказано как на основании субъективных критериев, таких как класс стенокардии напряжения, количество потребляемого нитроглицерина, тредмил-тест, тест с 6-минутной ходьбой, так и на основании объективных критериев — результатов ОФЭКТ, подтверждающих уменьшение площади дефектов перфузии миокарда через 1 год после интракоронарного введения АМКМ. Также через 1 год после интракоронарного

введения АМКМ происходит повышение регионарной скорости утилизации глюкозы в миокарде, что демонстрируют результаты ПЭТ. Улучшение перфузии и углеводного метаболизма миокарда вносит свой вклад в прогноз и течение ИБС у больных с «неоперабельным» коронарным руслом.

Также анализ коронарограмм не показал прогрессирования атеросклероза после интракоронарного введения АМКМ, напротив, у 2-х больных было отмечено лучшее заполнение периферического коронарного русла, что помогло в последующем сделать выбор в пользу оперативного лечения на работающем сердце у этих больных. Предполагаемые механизмы действия клеточной терапии: после фиксации клеток в коронарных капиллярах и их миграции через межэндотелиальные щели в межленточное вещество миокарда происходит ангиогенез и кардиомиоцитогенез. Ангиогенез возможен за счет дифференцировки стволовых клеток в эндотелиальные и гладкомышечные клетки с последующим формированием коллатералей и обильного микроциркуляторного русла, что обеспечивает увеличение коронарного кровотока в единицу миокардиального объема [2, 6, 22]. Кардиомиоцитогенез, возможно, происходит за счет слияния стволовых клеток с поврежденными кардиомиоцитами [12, 16, 19] или активации резидентных клеток сердца с последующей их направленной дифференцировкой в кардиомиоцитарном направлении, что обеспечивает регенерацию миокарда [15, 26]. Все механизмы регулируются паракринными эффектами, что приводит к уменьшению апоптоза кардиомиоцитов, а также к функциональному улучшению миокарда [11, 27]. Для выяснения истинных механизмов кардиомиоцитарной регенерации требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

Литература

1. Быков В. Л. Цитология и общая гистология. СПб.: Сотис, 2007.
2. Владимирская Е. Б., Майорова О. А., Румянцев С. А., Румянцев А. Г. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками. М.: ИД Медпрактика-М, 2005.
3. Методика ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ. URL: <http://www.turkipekcentre.fi/carimas> (дата обращения 18.05.14).
4. Пальцев М. А. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. М.: Медицина, 2009.
5. Akara A.R., Durdua S., Aratb M.etal. Five-year follow-up after transepicaldial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells to ungraftable coronary territories for patients with ischaemic cardiomyopathy // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009. Vol. 36. P. 633–643.
6. Asahara T., Masuda H., Takahashi T. et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // *Circ. Res.* 1999. Vol. 85. P. 221–228.
7. Beeres S. L., Zeppenfeld K., Bax J. et al. Electrophysiological and arrhythmogenic effects of intramyocardial bone marrow cell injection in patients with chronic ischemic heart disease // *Circulation.* 2006. Vol. 114. P. 606.
8. Beitnes J. O., Gjesdal O., Lunde K. et al. Left ventricular systolic and diastolic function improve after acute myocardial infarction treated with acute percutaneous coronary intervention, but are not influenced by intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells: a 3 year serial echocardiographic sub-study of the randomized-controlled ASTAMI study // *Eur. J. Echocardiogr.* 2011. Vol. 12. P. 98–106.
9. Campagnoli C., Roberts A., Kumar S. et al. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver and bone marrow // *Blood.* 2001. Vol. 98. P. 2396–2402.
10. Caplan A. I. Mesenchymal stem cells // *Orthop. Res.* 1991. Vol. 9. P. 641–650.
11. Chimenti I., Ruckdeschel S. R., Tao-Sheng Li et al. Relative roles of direct regeneration versus paracrine effects of human cardiosphere-derived cells transplanted into infarcted mice // *Circ. Res.* 2010. Vol. 106. P. 971–980.
12. Garbade J., Schubert A., Rastan A. J. et al. Fusion of bone marrow-derived stem cells with cardiomyocytes in a heterologous in vitro model // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. Vol. 28. P. 685–691.
13. Havens A. M., Sun H., Shiozawa Y. et al. Human and murine very small embryonic-like cells represent multipotent tissue progenitors, in vitro and in vivo // *Stem Cells Dev.* 2014. Vol. 23. Is. 7. P. 689–701.
14. Hossne N. A., Invitti A. L., Buffolo E. et al. Refractory angina cell therapy (ReACT) involving autologous bone marrow cells in patients without left ventricular dysfunction: a possible role for monocytes // *Cell Transplant.* 2009. Vol. 18. Is. 12. P. 1299–1310.
15. Jiang Y., Jahagirdar B.N., Reinhardt R.L. et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow // *Nature.* 2002. Vol. 418. P. 41–49.
16. Matsuura K., Wada H., Nagai T. et al. Cardiomyocytes fuse with surrounding noncardiomyocytes and reenter the cell cycle // *J. Cell Biol.* 2004. Vol. 167. P. 351–363.
17. Meyer G. P., Wollert K. C., Lotz J. et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. Is. 24. P. 2978–2984.
18. Miyanishi M., Mori Y., Seita J. et al. Do pluripotent stem cells exist in adult mice as very small embryonic stem cells? // *Stem Cell Reports.* 2013. Vol. 1. Is. 2. P. 198–208.
19. 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.* 2003. Vol. 100. P. 123–138.
20. Port S. C. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. American Society of Nuclear Cardiology. P. II / ed. by S. C. Port // *J. Nucl. Cardiol.* 1999. Vol. 6. № 2. P. G53–G84.
21. Ramalho-Santos M., Yoon S., Matsuzaki Y. et al. «Stemness»: transcriptional profiling of embryonic and adult stem cells // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 385–386.
22. Shintani S., Murohara T., Ikeda H. et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 2776–2779.
23. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al. Intrakoronare, humane autologe Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration nach Herzinfarkt // *Dtsch. Med. Wsch.* 2001. Vol. 26. P. 932–938.
24. Strauer B., Yousef M., Schannwell C. et al. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. Vol. 12. Is. 7. P. 721–729.
25. Wang S., Cui J., Peng W., Lu M. Intracoronary Autologous CD34+ Stem Cell Therapy for Intractable Angina // *Cardiology.* 2010. Vol. 117. Is. 2. P. 140–147.
26. Zakharova L., Mastroeni D, Mutlu N et al. Transplantation of cardiac progenitor cell sheet onto infarcted heart promotes cardiogenesis and improves function // *Cardiovasc. Res.* 2010. Vol. 87. Is. 1. P. 8–9.
27. Yang J., Darley R. L., Hallett M., Evans W. H. Low connexin channel-dependent intercellular communication in human adult hematopoietic progenitor/stem cells: probing mechanisms of autologous stem cell therapy // *Cell. Commun. Adhes.* 2009. Vol. 16. Is. 5–6. P. 138–145.

UDK [616.41 : 577.152.314] : 611.127 – 008.9

Nesteruk J. A.¹, Nemkov A. S.¹, Belyi S. A.¹, Ryzhkova D. V.², Kalenichenko A. V.¹, Komok V. V.¹

Valuation of myocardial blood supply and metabolism after autologous bone marrow mononuclear cells intracoronary infusion

¹St. Petersburg First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Federal Almazov Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

e-mail: Jullyn@yandex.ru

Abstract

Purpose. Morbidity and mortality remain are still high in patients with coronary artery disease, especially in patients with recurrent angina pectoris after coronary artery bypass grafting (CABG) and distal atherosclerosis. The evaluation of myocardial blood supply and metabolism was performed after intracoronary autologous bone marrow mononuclear cells infusion in patients with CAD who are not suitable for CABG.

Design/Methodology/Approach. Functional class of angina pectoris (CCS), nitroglycerine consumption, exercise test and 6-min walk test were determined. In addition, following instrumental methods were applied: coronarography, single-photon emission computed tomography and positron emission tomography.

Findings. The functional class of angina pectoris and the nitroglycerine consumption decreased in one year follow-up of patients, who resieved treatment with intracoronary autologous bone marrow mononuclear cells infusion. Meanwhile, the tolerance to physical activity, the myocardial blood supply and the metabolism increased in patients with CAD.

Conclusion. Autologous bone marrow mononuclear cells intracoronary infusion improves myocardial blood supply and metabolism in patients with coronary artery disease who are not suitable for CABG.

Keywords: cells, ischemic disease, blood supply, perfusion, metabolism, mononuclear cells, bone marrow.

References

1. Bykov V.L. Citologija i obshhaja gistologija. Saint-Petersburg. Sotis. 2007. [Cytology and general histology]. [In Russian].
2. Vladimirskaia E.B., Majorova O.A., Rumjancev S.A., Rumjancev A.G. Biologicheskie osnovy i perspektivy terapii stvolovymi kletkami. Moscow. 2005. [Biological bases and prospects of the therapy by stem cells]. [In Russian].
3. Metodika PJeT's 18F-FDG. [PET technique]. URL: <http://www.turkupetcentre.fi/carimas> [In Russian].
4. Pal'cev M.A. Biologija stvolovyh kletok i kletochnye tehnologii. Moscow. 2009. [In Russian].
5. Akara A.R., Durdua S., Aratb M. et al. Five-year follow-up after transepical implantation of autologous bone marrow mononuclear cells to ungraftable coronary territories for patients with ischaemic cardiomyopathy // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009. V. 36. P.633-643.
6. Asahara T., Masuda H., Takahashi T. et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // Circ.Res. 1999. V.85. P.221-228.
7. Beeres S.L., Zeppe nfeld K., Bax .J. et al. Electrophysiological and arrhythmogenic effects of intramyocardial bone marrow cell injection in patients with chronic ischemic heart disease // Circulation. 2006. V. 114. P. 606.
8. Beitnes J.O., Gjesdal O., Lunde K. et al. Left ventricular systolic and diastolic function improve after acute myocardial infarction treated with acute percutaneous coronary intervention, but are not influenced by intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells: a 3 year serial echocardiographic sub-study of the randomized-controlled ASTAMI study // Eur. J. Echocardiogr. 2011. V.12. P.98-106.
9. Campagnoli C., Roberts A., Kumar S. et al. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver and bone marrow // Blood. 2001. V.98. P.2396-2402.
10. Caplan A.I. Mesenchymal stem cells // Orthop. Res. 1991. V.9. P.641-650.
11. Chimenti I., Ruckdeschel S.R., Tao-Sheng Li et al. Relative roles of direct regeneration versus paracrine effects of human cardiosphere-derived cells transplanted into infarcted mice // Circ. Res. 2010. V.106. P. 971-980.
12. Garbade J., Schubert A., Rastan A.J. et al. Fusion of bone marrow-derived stem cells with cardiomyocytes in a heterologous in vitro model // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2005. V.28. P.685-91.
13. Havens A.M., Sun H., Shiozawa Y. et al. Human and murine very small embryonic-like cells represent multipotent tissue progenitors, in vitro and in vivo // Stem Cells Dev. 2014.V.23. Issue 7. P.689-701.
14. Hossne N.A., Invitti A.L., Buffolo E. et al. Refractory angina cell therapy (ReACT) involving autologous bone marrow cells in patients without left ventricular dysfunction: a possible role for monocytes // Cell Transplant.2009.V.18. Issue.12.P.1299-1310.
15. Jiang Y., Jahagirdar B.N., Reinhardt R.L. et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow // Nature. 2002. V.418. P.41-49.
16. Matsuura K., Wada H., Nagai T. et al. Cardiomyocytes fuse with surrounding noncardiomyocytes and reenter the cell cycle // J. Cell Biol. 2004.V.167.P. 351-363
17. Meyer G.P., Wollert K.C., Lotz J. et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial // Eur. Heart J.2009 V. 30. Issue 24. P. 2978-2984.
18. Miyaniishi M., Mori Y., Seita J. et al. Do pluripotent stem cells exist in adult mice as very small embryonic stem cells? // Stem Cell Reports. 2013.V.1.Issue 2. P.198-208.
19. 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. 2003.V.100.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

P.123-138

20. Port S. C. *Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. American Society of Nuclear Cardiology. Part II. - Editor Port S. C. // J. Nucl. Cardiol. 1999. V.6. No.2. P.G53-G84.*

21. Ramalho- Santos M., Yoon S., Matsuzaki Y. et al. «Stemness»: transcriptional profiling of embryonic and adult stem cells // *N. Engl. J. Med. 2001. V.344. P.385-386*

22. Shintani S., Murohara T., Ikeda H. et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction // *Circulation. 2001. V.103. P.2776-2779*

23. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al. Intrakoronare, humane autologe Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration nach Herzinfarkt // *Dtsch. Med. Wsch. 2001. V.26. P.932-938.*

24. Strauer B., Yousef M., Schannwell C. et al. *The acute and*

long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study // Eur. J. Heart Fail. 2010. V. 12. Issue. 7. P. 721-729.

25. Wang S., Cui J., Peng W., Lu M. Intracoronary Autologous CD34+ Stem Cell Therapy for Intractable Angina // *Cardiology. 2010. V.117. Issue 2. P.140-147.*

26. Zakharova L., Mastroeni D, Muthu N et al. Transplantation of cardiac progenitor cell sheet onto infarcted heart promotes cardiogenesis and improves function // *Cardiovasc. Res. 2010. V.87. Issue. 1. P.8-9*

27. Yang J., Darley R.L., Hallett M., Evans W.H. Low connexin channel-dependent intercellular communication in human adult hematopoietic progenitor/stem cells: probing mechanisms of autologous stem cell therapy // *Cell Commun. Adhes. 2009. V.16. Issue 5-6. P.138-45*