

Белый С. А., Лукашенко В. И., Комок В. В., Хубулава Г. Г.  
 ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8

## КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, мононуклеары костного мозга, ремоделирование миокарда

Ссылка для цитирования: Белый С. А., Лукашенко В. И., Комок В. В., Хубулава Г. Г. Клеточная терапия в комплексном лечении пациента с дилатационной кардиомиопатией. Клиническое наблюдение. Кардиология. 2019;59(4S):59–64

### РЕЗЮМЕ

Приведено 13-летнее клиническое наблюдение за пациентом с дилатационной кардиомиопатией. В 2005 г. больному с ХСН IV ФК по NYHA было выполнено интракоронарное введение аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга с положительной динамикой клинического состояния (I ФК ХСН) и длительной ремиссией (10 лет). В 2015 г. из-за ухудшения течения заболевания выполнено повторное интракоронарное введение аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга, которое состояло из двух последовательных введений с разницей между ними 9 месяцев. Отмечаются выраженная положительная динамика ФВ и размеров ЛЖ в течение 3 лет наблюдения, улучшение качества жизни пациента. Наблюдение за больным будет продолжено.

Beliy S. A., Lukashenko V. I., Komok V. V., Khubulava G. G.  
 Academician Pavlov First St. Petersburg State Medical University, L. Tolstogo 6/8, St. Petersburg 197022

## CELL THERAPY IN THE MULTIMODALITY TREATMENT OF A PATIENT WITH DILATED CARDIOMYOPATHY. A CASE REPORT

Keywords: dilated cardiomyopathy, heart failure, bone marrow monuclear, myocardial remodeling

Ссылка для цитирования: Beliy S. A., Lukashenko V. I., Komok V. V., Khubulava G. G. Cell therapy in the multimodality treatment of a patient with dilated cardiomyopathy. A case report. Kardiologiia. 2019;59(4S):59–64

### SUMMARY

We present a 13-years follow-up results in patient with dilated cardiomyopathy. We performed intracoronary infusion of bone marrow mononuclear fraction in patient with 4th heart failure functional class in 2005. We observed an improvement in symptoms (patient had 1st functional class of heart failure) during 10-years follow-up. In 2015 due to clinical worsening we performed 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> bone marrow mononuclear cells infusion with 9-month interval. We observed a significant improvement in symptoms, EF and LV sizes. We continue the follow-up.

### Information about the corresponding author:

Beliy S. A., e-mail: sabel1968@mail.ru

Распространенность дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) составляет 1 на 250–500 человек в популяции [1–4]. Практика показывает, что прогноз ДКМП значительно улучшился за последние 10 лет, но остается достаточно серьезным. Восьмилетняя выживаемость без трансплантации сердца составляет 31% у пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA и 64% при ХСН I–II ФК [1, 4–10]. Около 50% операций по трансплантации сердца выполняются пациентам именно с этим диагнозом и является единственным радикальным способом их лечения. Учитывая известную проблему нехватки донорских органов, требуется разработка новых способов лечения ДКМП.

Лечение более 1000 больных с ХСН ишемической этиологии показало, что использование аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга (АМФКМ) (в англоязычной литературе используется термин «ВММС» – Bone Marrow Monuclear Cells) ассоциируется с увеличением выживаемости, улучшением систолической функции и нормализацией диастолической функции ЛЖ, уменьшением ФК ХСН, улучшением качества жизни у таких больных [11–14]. Данные отечественных авторов также поддерживают эти выводы [14]. Нам представляется, что для пациентов с ДКМП, у которых не происходит одномоментной некротической гибели миллионов

кардиомиоцитов и которые имеют относительно сохраненный сердечный внеклеточный матрикс, использование интракоронарного введения АМФКМ может быть весьма эффективным. В качестве примера приводим длительное (13-летнее) наблюдение за пациентом И. 1973 г. рождения.

### Клиническое наблюдение

Пациент И., 42 года, поступил в кардиохирургическое отделение НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПГМУ им. Павлова 20 мая 2015 г. При поступлении жалобы на выраженную слабость, одышку при минимальной физической нагрузке. Тест 6-мин ходьбы выполнить не смог.

Считает себя больным с 1998 г., когда стал отмечать появление одышки при физической нагрузке. При обследовании были выявлены снижение ФВ ЛЖ до 47% и его дилатация. Больной наблюдался в лечебных учреждениях Санкт-Петербурга и в наше отделение поступил в июле 2005 г. с проявлениями ХСН IV ФК по NYHA. Была выполнена коронарография, которая не выявила поражения коронарных артерий. Установлен диагноз ДКМП. Пациенту проводилось парентеральное введение фуросемида в суточной дозе 80 мг, разделенное на два приема в течение 14 дней. В дальнейшем больной был переведен на прием фуросемида внутрь в суточной дозе 40 мг. На фоне диуретической терапии титровали дозы иАПФ,  $\beta$ -АБ, добавили блокатор минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон в дозе 25 мг/сут). Окончательные дозы препаратов были следующие: фозиноприл 40 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут и спиронолактон 25 мг/сут. На фоне диуретической терапии и рекомендованного лечения состояние пациента стабилизировалось на уровне III ФК ХСН по NYHA.

В дальнейшем пациенту было предложено выполнить интракоронарное введение АМФКМ, как экспериментальный вариант лечения. Указанная работа выполнялась с учетом положений Хельсинкской декларации после утверждения протоколов исследования локальным этическим комитетом. От пациента было получено добровольное информированное согласие. 15 июля 2005 г. пациенту в условиях рентген-эндоваскулярной операционной было выполнено интракоронарное введение 60 мл АМФКМ. В левую коронарную артерию было введено 40 мл, в правую коронарную артерию – 20 мл. Количество моно-

нуклеарных клеток костного мозга составило  $2,5 \times 10^9 / \text{л}$ , CD34+  $6 \times 10^7 / \text{л}$ . Забор костного мозга выполнялся в условиях операционной из грудины и передней подвздошной ости в количестве 140 мл под внутривенным наркозом. Выделение моонуклеарной фракции выполнялось в градиенте плотности гидроксиптилкрахмала (патент № 2496871 от 27 октября 2013 г.) до остаточного объема 60 мл. При дальнейшем наблюдении отмечалось постепенное улучшение самочувствия, повышение работоспособности и качества жизни. Мочегонные были отменены полностью через 3 месяца после выписки пациента из стационара.

Динамика показателей ФВ ЛЖ, конечного диастолического (КДР) и конечного систолического размеров (КСР) ЛЖ после первого интракоронарного введения АМФКМ в 2005 г. представлена в таблице 1.

Дистанция, пройденная больным за 6 мин, исходно составила 50 м. В 2007 г. она составила 600 м.

С 2007 по 2012 г. пациент продолжал наблюдаться в нашем подразделении в плановом порядке 1 раз в год, получал целевые дозы иАПФ (фозиноприл 40 мг/сут),  $\beta$ -АБ (бисопролол 10 мг/сут) и спиронолактон 25 мг/сут. С 2012 по 2015 г. пациент в наше медицинское учреждение не обращался.

Ухудшение самочувствия в течение месяца до настоящей госпитализации, когда вновь появились жалобы на одышку при физических нагрузках, которые к моменту госпитализации (20.05.2015 г.) стали возникать при ходьбе на расстояние 8–10 м. При этом пациент получал всю назначенную ранее терапию (фозиноприл 40 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут). В клинике больной был обследован. Клинический анализ крови (21.05.2015 г.): эритроциты  $5,0 \times 10^{12} / \text{л}$ ; гемоглобин 156 г/л; гематокрит 46,0%; тромбоциты  $271 \times 10^9 / \text{л}$ ; лейкоциты  $7,5 \times 10^9 / \text{л}$ ; нейтрофилы 61,5%; лимфоциты 30,3%; моноциты 6,7%; эозинофилы 1,2%; СОЭ 8 мм/час.

ЭКГ (21.05.2015 г.): RR 0,83 сек; PQ 0,18 сек; QRS 0,09 сек; QT 0,38 сек. Ритм синусовый, ЧСС 72 уд/мин. Нарушение внутрижелудочковой проводимости по левой ножке пучка Гиса. Признаки гипертрофии ЛЖ. По сравнению с ЭКГ от 06.12.2011 г. без существенной динамики.

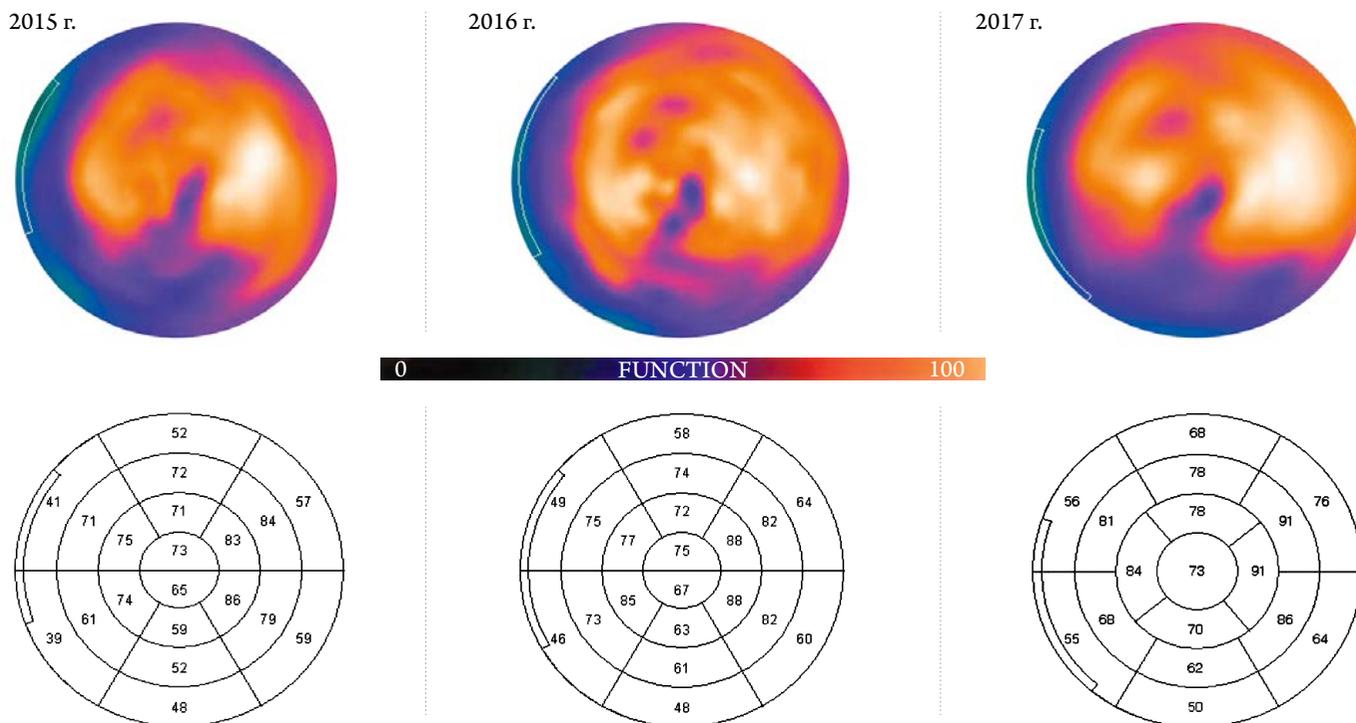
Биохимический анализ крови (21.05.2015 г.): билирубин общий 82,2 мкмоль/л (3,4–20,5); билирубин прямой 24,6 мкмоль/л (0,0–3,4); мочевины 9,0 ммоль/л (2,5–7,3); общий белок 59 г/л (65–85); С-реактивный белок 3,10 мг/л (0,10–8,20); мочевая кислота 660 мкмоль/л (155–428); тропонин I 0,010 нг/мл (0,000–0,040); КФК МВ 0,9 нг/мл (0,6–6,3).

ЭхоКГ (21.05.2015 г.): выраженная дилатация всех камер сердца. Гипертрофия стенок ЛЖ. Недостаточность митрального клапана 2–3 степени, недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Расчетное давление в легочной артерии около 53 мм рт. ст. Диффузная гипо-

Таблица 1. Динамика показателей ФВ и размеров ЛЖ после первого интракоронарного введения АМФКМ в 2005 г.

Показатели	2005 г.	2006 г.	2007 г.
ФВ ЛЖ, %	27	38	42
КДР ЛЖ, мм	85	78	74
КСР ЛЖ, мм	74	64	62

**Рисунок 1.** Динамика перфузии миокарда ЛЖ после второго и третьего введения АМФКМ (нормальный уровень накопления технетрила 100–70%, незначительное снижение 69–55%, умеренное снижение 54–45%, значительное снижение 44–30%, резкое снижение 29–0%)



кинезия всех стенок ЛЖ. Сократимость миокарда ЛЖ резко снижена. ФВ по Симпсон 24%.

Пациент хорошо отреагировал на внутривенную диуретическую терапию (фуросемид в суточной дозе 80 мг на два приема, через 10 дней был переведен на торасемид в суточной дозе 20 мг) и достаточно быстро достигнута компенсация на уровне III ФК ХСН по NYHA (через 3 месяца мочегонная терапия была отменена полностью). Учитывая положительный опыт клеточной терапии, пациенту было вновь предложено выполнить интракоронарное введение АМФКМ. 3 июня 2015 г. пациенту было выполнено второе интракоронарное введение АМФКМ (количество мононуклеарных клеток костного мозга составило  $2,9 \times 10^9 / \text{л}$ ,  $\text{CD34}^+ 6,4 \times 10^7 / \text{л}$ ). Для усиления регенеративного эффекта через 9 месяцев (2 марта 2016 г.) было выполнено третье интракоронарное введение АМФКМ (количество мононуклеарных клеток костного мозга составило  $2,2 \times 10^9 / \text{л}$ ,  $\text{CD34}^+ 5,4 \times 10^7 / \text{л}$ ). Динамика показателей ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ после второго и третьего интракоронарного введения АМФКМ в 2015 и 2016 гг. представлена в таблице 2.

Также отмечалось исчезновение митральной и трикуспидальной недостаточности при дальнейшем наблюдении.

Исходно (перед вторым введением АМФКМ) пациенту была выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда с технетрилом (2015 г.). ОФЭКТ была выполнена в динамике через 9 месяцев (2016 г.) и через 30 месяцев (2017 г.).

**Таблица 2.** Динамика ФВ и размеров ЛЖ после второго и третьего интракоронарного введения АМФКМ в 2015 и 2016 гг.

Показатели	2015 г.	2016 г.	2017 г.
ФВ ЛЖ, %	24	31	45
КДР ЛЖ, мм	88	81	68
КСР ЛЖ, мм	77	68	52

Динамика кровоснабжения миокарда ЛЖ представлена на рисунке 1.

Также по данным ОФЭКТ было отмечено значительное улучшение подвижности миокарда ЛЖ и его сократимости (систолическое утолщение). Динамика данных показателей представлена на рисунке 2.

Динамика показателей сократимости ЛЖ по данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом после повторного введения АМФКМ в 2015 г. и 2016 г. представлена в таблице 3.

**Таблица 3.** Динамика показателей сократимости ЛЖ по данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом после введения АМФКМ в 2015 и 2016 гг.

Год	КДО ЛЖ, мл	КСО ЛЖ, мл	ФВ ЛЖ, %
2015	474	393	17
2016	322	262	18
2017	181	119	34

КДО – конечный диастолический объем,  
КСО – конечный систолический объем.

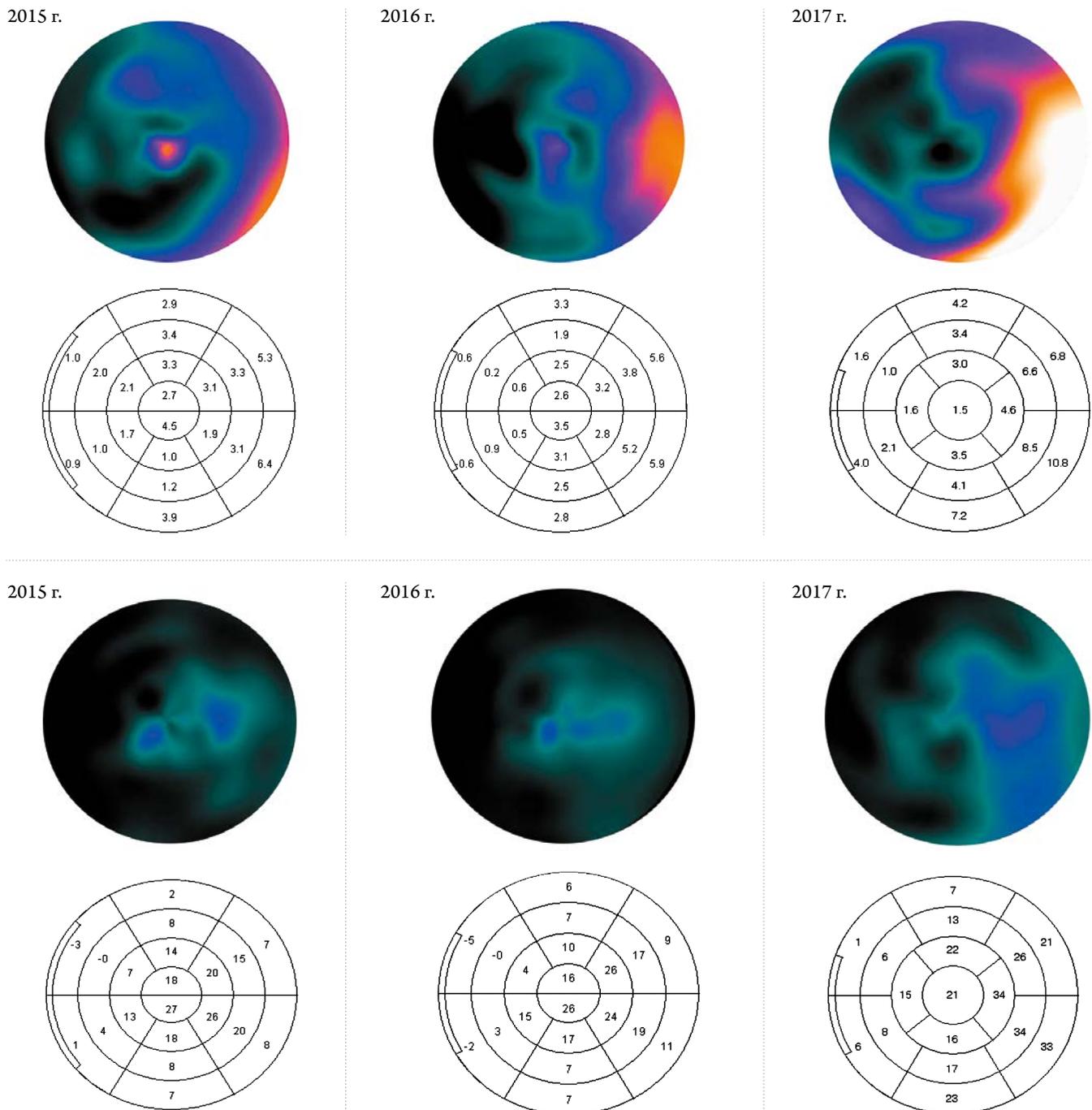
Дистанция, пройденная больным в ходе теста 6-мин ходьбы, в 2017 г. возросла до 600 метров. Пациент продолжает терапию ХСН: фозиноприл 40 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут.

**Обсуждение**

Представленный нами клинический случай демонстрирует эффективность клеточной терапии при ХСН как исходе ДКМП. После первого введения АМФКМ (2005 г.) на фоне оптимальной консервативной терапии отмечен 10-летний период стабилизации состояния

с хорошим качеством жизни. Однако хорошо известно, что истинное выздоровление при ДКМП – явление достаточно редкое, обычно имеет место постепенное снижение сократительной функции ЛЖ. Поэтому когда в 2015 г. произошло резкое ухудшение самочувствия пациента, он сам приехал к нам с просьбой еще раз ввести стволовые клетки в сердце. Важно отметить, что пациент все это время принимал подобранную для него терапию ХСН. Это позволило нам достаточно быстро его компенсировать и выполнить клеточную терапию. Более того, отчетливый положительный эффект после повторного

**Рисунок 2.** Динамика подвижности миокарда ЛЖ и его сократимости (систолическое утолщение) после второго и третьего введения АМФКМ по данным ОФЭКТ миокарда ЛЖ с технетрилом



введения АМФКМ на фоне неизменной медикаментозной терапии можно трактовать, как серьезный сигнал об эффективности клеточной терапии у нашего пациента.

ХСН у пациента не была связана ни с ишемическим повреждением миокарда, ни с тяжелым течением гипертонической болезни (значения АД указывали даже в большей степени на гипотонию – 100–110/50–60 мм рт. ст.). Возможно, данный случай является исходом острого миокардита, который больной перенес в конце 1990-х годов, так как первые проявления ХСН и нарушение сократительной функции по данным ЭхоКГ относятся именно к этому периоду времени. Однако острый воспалительный процесс в миокарде должен разрешиться в течение нескольких месяцев, как правило, с полным восстановлением насосной функции сердца. Возможен, к сожалению, и другой сценарий. Процесс переходит в хроническое течение, в котором уже задействованы иммунные механизмы [15–20]. Это приводит к персистирующему повреждению кардиомиоцитов, замещающему фиброзу, снижению сократительной функции ЛЖ и развитию ДКМП или воспалительной кардиомиопатии (дифференциальный диагноз между этими состояниями проводится на основании данных эндомикардиальной биопсии) [15, 16]. Важно подчеркнуть, что мы применяем АМФКМ для лечения наших пациентов только при отсутствии клинических, лабораторных и инструментальных данных за острый воспалительный процесс любой локализации.

В настоящее время широко обсуждается необходимость повторных введений стволовых клеток, которые значительно усиливают процессы регенерации в сердце [21–25]. Эта идея является одним из главных выводов 10-летнего периода исследования стволовых клеток. При повторном выполнении клеточной терапии мы выполнили два введения АМФКМ с разницей по времени между

ними в 9 месяцев (второе введение 3 июня 2015 г., третье введение 2 марта 2016 г.). Обращает на себя внимание выраженная положительная динамика КДР (КДО) и КСР (КСО) ЛЖ на фоне повторных введений АМФКМ. Также обращает на себя внимание, что у пациентов с ДКМП имеет место выраженное нарушение перфузии миокарда ЛЖ, а постепенное улучшение этого показателя прямо коррелирует с улучшением показателей его сократимости.

Как механизм действия АМФКМ у пациентов с ХСН обсуждается: улучшение процессов кровоснабжения миокарда за счет процессов васкулогенеза, ангиогенеза и артериогенеза [26–29]; уменьшение апоптотической гибели кардиомиоцитов [26–30]; уменьшение репаративного и реактивного фиброза в миокарде [27–29]; регенерация сердца с появлением новых кардиомиоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток [27–29, 31, 32], иммуномодулирующее действие [33–35]. Эти положительные изменения в сердце могут быть связаны как непосредственно с участием клеток мононуклеарной фракции в этих процессах, так и с выделением ими различных цитокинов, факторов роста и сигнальных молекул (паракринное действие).

## Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что использование АМФКМ для лечения пациентов с ДКМП на фоне оптимальной медикаментозной терапии является безопасной и эффективной методикой, которая может внести свой вклад в дальнейшее улучшение исходов у этой тяжелой категории пациентов. Именно такие выводы получены из мета-анализов, где было изучено использование АМФКМ у пациентов с неишемической кардиомиопатией [36–39].

*Конфликт интересов не заявлен.*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. *Circulation Research*. 2017;121(7):711–21. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311812
2. Maron BJ. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
3. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841–2. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.841
4. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circulation Research*. 2017;121(7):722–30. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711
5. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, Negri F, Pinamonti B, Barbati G et al. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001504. DOI: 10.1161/JAHA.114.000570
6. Moon J, Shim CY, Kim Y-J, Park S, Kang S-M, Chung N et al. Left Atrial Volume as a Predictor of Left Ventricular Functional Recovery in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Absence of Delayed Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(4):265–71. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.12.011
7. Matsumura Y, Hoshikawa-Nagai E, Kubo T, Yamasaki N, Kitaoka H, Takata J et al. Prediction of left ventricular reverse remodeling after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and  $\beta$  blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovascular Ultrasound*. 2015;13(1):14. DOI: 10.1186/s12947-015-0009-4
8. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM et al. Clinical and Demographic Predictors of Outcomes in Recent Onset Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(11):1112–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.033

9. Di Lenarda A, Pinamonti B, Mestroni L, Salvi A, Sabbadini G, Gregori D et al. The natural history of dilated cardiomyopathy: a review of the Heart Muscle Disease Registry of Trieste. *Italian Heart Journal. Supplement: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2004;5(4):253–66. PMID: 15346692
10. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, Adamo L, Sinagra G. Reverse remodeling in Dilated Cardiomyopathy: Insights and future perspectives. *IJC Heart & Vasculature*. 2018;18:52–7. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.02.005
11. Martin-Rendon E. Meta-Analyses of Human Cell-Based Cardiac Regeneration Therapies: Response to Martin-Rendon: What Can Systematic Reviews Tell Us About Cell Therapies for Ischemic Heart Disease? *Circulation Research*. 2016;118(8):1264–72. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307540
12. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Meta-Analysis of Cell Therapy Trials for Patients with Heart Failure. *Circulation Research*. 2015;116(8):1361–77. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304386
13. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; DOI: 10.1002/14651858.CD007888.pub3
14. Belyi S.A., Komok V.V. Cell therapy of chronic heart failure: State of the art. *Kardiologiya*. 2018;58(S4):46–54. [Russian: Белый С. А., Комок В. В. Клеточная терапия хронической сердечной недостаточности – современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2018;58(S4):46–54]. DOI: 10.18087/cardio.2442
15. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210
16. Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, Nemeš P. Inflammatory Cardiomyopathy: A Current View on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*. 2016;2016:4087632. DOI: 10.1155/2016/4087632
17. Sánchez-Trujillo L, Vázquez-Garza E, Castillo EC, García-Rivas G, Torre-Amione G. Role of Adaptive Immunity in the Development and Progression of Heart Failure: New Evidence. *Archives of Medical Research*. 2017;48(1):1–11. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.12.008
18. Ismail MA, Hamid T, Bansal SS, Patel B, Kingery JR, Prabhu SD. Remodeling of the Mononuclear Phagocyte Network Underlies Chronic Inflammation and Disease Progression in Heart Failure: Critical Importance of the Cardiosplenic Axis. *Circulation Research*. 2014;114(2):266–82. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301720
19. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):251–65. DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9
20. Rock KL, Lai J-J, Kono H. Innate and adaptive immune responses to cell death: Immunological reaction to cell death. *Immunological Reviews*. 2011;243(1):191–205. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01040.x
21. Bolli R. Repeated Cell Therapy: A Paradigm Shift Whose Time Has Come. *Circulation Research*. 2017;120(7):1072–4. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310710
22. Tokita Y, Tang X-L, Li Q, Wysoczynski M, Hong KU, Nakamura S et al. Repeated Administrations of Cardiac Progenitor Cells Are Markedly More Effective Than a Single Administration: A New Paradigm in Cell Therapy. *Circulation Research*. 2016;119(5):635–51. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308937
23. Guo Y, Wysoczynski M, Nong Y, Tomlin A, Zhu X, Gumpert AM et al. Repeated doses of cardiac mesenchymal cells are therapeutically superior to a single dose in mice with old myocardial infarction. *Basic Research in Cardiology*. 2017;112(2):18. DOI: 10.1007/s00395-017-0606-5
24. Tang X, Nakamura S, Li Q, Wysoczynski M, Gumpert AM, Wu W et al. Repeated Administrations of Cardiac Progenitor Cells Are Superior to a Single Administration of an Equivalent Cumulative Dose. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(4):pii: e007400. DOI: 10.1161/JAHA.117.007400
25. Wysoczynski M, Khan A, Bolli R. New Paradigms in Cell Therapy: Repeated Dosing, Intravenous Delivery, Immunomodulatory Actions, and New Cell Types. *Circulation Research*. 2018;123(2):138–58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313251
26. Kubal C, Sheth K, Nadal-Ginard B, Galiñanes M. Bone marrow cells have a potent anti-ischemic effect against myocardial cell death in humans. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132(5):1112–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.06.028
27. Duran JM, Makarewich CA, Sharp TE, Starosta T, Zhu F, Hoffman NE et al. Bone-Derived Stem Cells Repair the Heart After Myocardial Infarction Through Transdifferentiation and Paracrine Signaling Mechanisms. *Circulation Research*. 2013;113(5):539–52. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301202
28. Hodgkinson CP, Bareja A, Gomez JA, Dzau VJ. Emerging Concepts in Paracrine Mechanisms in Regenerative Cardiovascular Medicine and Biology. *Circulation Research*. 2016;118(1):95–107. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305373
29. Karantalis V, Balkan W, Schulman IH, Hatzistergos KE, Hare JM. Cell-based therapy for prevention and reversal of myocardial remodeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;303(3):H256–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00221.2012
30. Alestalo K, Miettinen JA, Vuolteenaho O, Huikuri H, Lehenkari P. Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation Restores Inflammatory Balance of Cytokines after ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0145094. DOI: 10.1371/journal.pone.0145094
31. Barile L, Cerisoli F, Frati G, Gaetani R, Chimenti I, Forte E et al. Bone marrow-derived cells can acquire cardiac stem cell properties in damaged heart. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2011;15(1):63–71. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00968.x
32. Yoon C-H, Koyanagi M, Iekushi K, Seeger F, Urbich C, Zeiher AM et al. Mechanism of Improved Cardiac Function After Bone Marrow Mononuclear Cell Therapy: Role of Cardiovascular Lineage Commitment. *Circulation*. 2010;121(18):2001–11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909291
33. Van den Akker F, Deddens JC, Doevendans PA, Sluijter JPG. Cardiac stem cell therapy to modulate inflammation upon myocardial infarction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. 2013;1830(2):2449–58. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.08.026
34. Marguti I, Yamamoto GL, da Costa TB, Rizzo LV, de Moraes LV. Expansion of CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells by bone marrow-derived dendritic cells: In vitro Treg expansion by dendritic cells. *Immunology*. 2009;127(1):50–61. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02927.x
35. Chen B, Frangogiannis NG. Immune cells in repair of the infarcted myocardium. *Microcirculation*. 2017;24(1):e12305. DOI: 10.1111/micc.12305
36. Lu Y, Wang Y, Lin M, Zhou J, Wang Z, Jiang M et al. A systematic review of randomised controlled trials examining the therapeutic effects of adult bone marrow-derived stem cells for non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Stem Cell Research & Therapy*. 2016;7(1):186. DOI: 10.1186/s13287-016-0441-x
37. Jiao R, Liu Y, Yang W-J, Zhu X-Y, Li J, Tang Q-Z. Effects of stem cell therapy on dilated cardiomyopathy. *Saudi Medical Journal*. 2014;35(12):1463–8. PMID: 25491210
38. Marquis-Gravel G, Stevens L-M, Mansour S, Avram R, Noisieux N. Stem Cell Therapy for the Treatment of Nonischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(11):1378–84. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.026
39. Poglajen G, Zemljič G, Frljak S, Cerar A, Andročec V, Sever M et al. Stem Cell Therapy in Patients with Chronic Nonischemic Heart Failure. *Stem Cells International*. 2018;2018:6487812. DOI: 10.1155/2018/6487812

Статья поступила 23.06.18 (Received 23.06.18)