

О.В. Повещенко\*, \*\*, И.И. Ким\*, \*\*, Н.А. Бондаренко\*, \*\*, А.П. Лыков\*, \*\*, А.Ф. Повещенко\*, \*\*, Е.А. Покушалов\*\*, А.Б. Романов\*\*, А.М. Караськов\*\*, В.И. Коненков\*, \*\*

## Функциональная характеристика мононуклеаров периферической крови после введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

\* ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2  
\*\* ФГБУ «ННИИПКи им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, Новосибирск, ул. Речуновская, 15, journal@meshalkin.ru

УДК 612.42:612.017.1  
ВАК 03.00.04

Поступила в редакцию  
27 ноября 2013 г.

© О.В. Повещенко,  
И.И. Ким,  
Н.А. Бондаренко,  
А.П. Лыков,  
А.Ф. Повещенко,  
Е.А. Покушалов,  
А.Б. Романов,  
А.М. Караськов,  
В.И. Коненков, 2014

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МД-3312.2014.7

Показано, что введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) повышает функциональную активность мононуклеарных клеток (МНК) периферической крови. Обогащение МНК периферической крови прогениторными клетками (ПК) путем мобилизации из костного мозга увеличивает их пролиферативный потенциал как в спонтанных условиях культивирования, так и при стимуляции митогеном КонА и цитокином G-CSF. С увеличением количества CD34<sup>+</sup> ПК пролиферативная активность МНК возрастает. Отмечено, что МНК после мобилизации в 48-часовой культуре *in vitro* продуцируют широкий спектр цитокинов с регуляторным действием. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования МНК после мобилизации G-CSF для стимуляции репаративных процессов в миокарде.

Ключевые слова: прогениторные клетки; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ишемическая болезнь сердца; цитокины.

Хроническая сердечная недостаточность, возникающая чаще всего при ишемическом поражении миокарда, – одна из главных причин заболеваемости и смертности, а также снижения качества жизни пациентов. Истинная распространенность ХСН в РФ составляет 7% случаев [1]. В настоящее время значительное число пациентов не отвечают на традиционные методы повторной васкуляризации, такие как ангиопластика или коронарное шунтирование. Одно из новых направлений стимуляции репаративных процессов в ишемизированных органах представляет терапевтический ангиогенез. Для его стимуляции при ишемических заболеваниях используют как применение ангиогенных факторов роста в виде рекомбинантных белков или генетических конструкций, так и введение стволовых/прогениторных клеток [2–4]. В последние годы наибольшее внимание уделяется клеточной терапии собственными аутологичными клетками, которые имеют неоспоримое преимущество перед аллогенными клетками, так как не вызывают реакции отторжения и не требуют тщательного тестирования на инфекционно-вирусную контаминацию. Доступным источником аутологичных ПК служит периферическая

кровь после фармакологической мобилизации клеток костного мозга человеческим рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) [5, 6].

С учетом спорных результатов начальных клинических исследований необходимо более полное понимание биологических свойств используемых клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Цель нашего исследования – функциональная характеристика мононуклеарной фракции клеток крови после мобилизации прогениторных клеток костного мозга у больных с хронической ишемией миокарда для последующей интрамиокардиальной трансплантации.

### Материал и методы

Исследование проведено у 35 пациентов с ИБС, III-IV ФК ХСН (NYHA), давших информированное согласие согласно протоколам, утвержденным этическими комитетами и учеными советами Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России и Научно-исследовательского института клинической и эксперимен-

тальной лимфологии Сибирского отделения РАМН (г. Новосибирск). Средний возраст пациентов  $57,0 \pm 7,7$  (M $\pm$ m) года, 91% из них мужчины. Длительность ИБС составила  $7,2 \pm 5,4$  года, количество ИМ –  $1,5 \pm 0,8$ , фракция выброса левого желудочка <35%, давность перенесенного инфаркта – не менее 12 месяцев. Рекомбинантный человеческий G-CSF (Грасальва, Израиль) вводился подкожно в дозе 3,3–5,0 мкг/ (кг · сут.) общим количеством 5 инъекций, на 6–е сутки пациентам проводилась процедура аппаратного цитафереза на сепараторе клеток крови (Haemonetics MCS<sup>+</sup>, США).

До мобилизации (день 0) и после окончания инъекций Г-КСФ на 6-й день забирали кровь из локтевой вены. Выделение МНК осуществляли на градиенте плотности фиколла-верографина ( $\rho = 1,078$  г/л) («БиолоТ», Санкт-Петербург).

Уровень пролиферативной активности МНК крови исследовали в триплетах ( $2 \times 10^5$  клеток/лунка) в спонтанном и стимулированном тестах в присутствии 5 мкг/мл митогена Конканавалина А (Кон А, Sigma, США), G-CSF (50 Ед/мл; Gralsalva, Израиль) и Еро (33 Ед/мл; Рекормон, США) на спектрофотометре (Stat Fax 2100, США) при длине волны 492 нм по включению клетками 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромидом (Sigma, США) и преобразования его в формазан митохондриальными дегидрогеназами. Далее снимали значения оптической плотности субстрата в лунках, полученные значения выражали в условных единицах оптической плотности (ед. опт. пл.).

Оценку колониобразующей активности мононуклеарных клеток проводили по числу колониобразующих единиц (КОЕ), сформированных в полутвердой среде MethoCult (Stemcell Technologies, США). Постановку теста осуществляли согласно инструкции производителя. Суспензию МНК разводили средой MethoCult до концентрации  $2 \times 10^4$  клеток/мл, высаживали в триплетах и инкубировали при 37 °С при 5% содержании CO<sub>2</sub>. Численность КОЕ, содержащих >50 клеток, подсчитывали через 14 дней.

Клеточный цикл и уровень апоптоза в популяции меченных FITC CD34<sup>+</sup> клеток оценивали методом проточной цитометрии (FACSCantoll (Becton Dickinson, США) с окрашиванием клеток пропидиум иодидом (Propidium iodide, Sigma-Aldrich). Анализ клеточного цикла проводился по оценке гистограмм ДНК (оранжевая флуоресценция). Относительное содержание клеток с диплоидным (клетки в G0/G1 фазах клеточного цикла) и гипердиплоидным (клетки в S, G2/M фазах клеточного цикла) набором ДНК определяли в гейте CD34<sup>+</sup> клеток (зеленая флуоресценция). Апоптотические клетки, ДНК которых подвергалась фрагментации, формировали характерный гиподиплоидный пик.

Для определения содержания цитокинов МНК культивировали в течение 48 ч при 37 °С в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в круглодонных 96-луночных планшетах в среде RPMI-1640 с 10% FCS, дополненной 0,3 мг/мл L-глутамина («БиолоТ», Санкт-Петербург). Культивирование проводили в присутствии КонА, без митогенной стимуляции. Отобранные супернатанты (аликвотами по 0,2 мл) хранили при –70 °С до

тестирования. Содержание в супернатантах МНК 9 цитокинов (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , GM-CSF) оценивали методом проточной флюориметрии на двулучевом лазерном автоматизированном анализаторе (BioPlex Protein Assay System, BioRad, США) с использованием коммерческих тест-систем в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Методом ИФА оценивали содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 («Вектор-Бест», Россия). Интенсивность иммуноферментной реакции измеряли на автоматическом спектрофотометре (STAT FAX-2100) при длине волны 492 нм.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6,0 for Windows (StatSoft, США). Полученные данные проверяли на нормальность распределения согласно критериям Колмогорова – Смирнова, меры центральной тенденции и рассеяния описаны в случае нормального распределения признаков средним их значением (M) и средним квадратичным отклонением ( $\pm\sigma$ ), а параметры, не имеющие нормального распределения, – медианой (Me), нижним (LQ) и верхним (HQ) квартилями. Достоверность различий оценивали по критериям Манна – Уитни (в независимых группах) и Вилкоксона (в зависимых группах). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

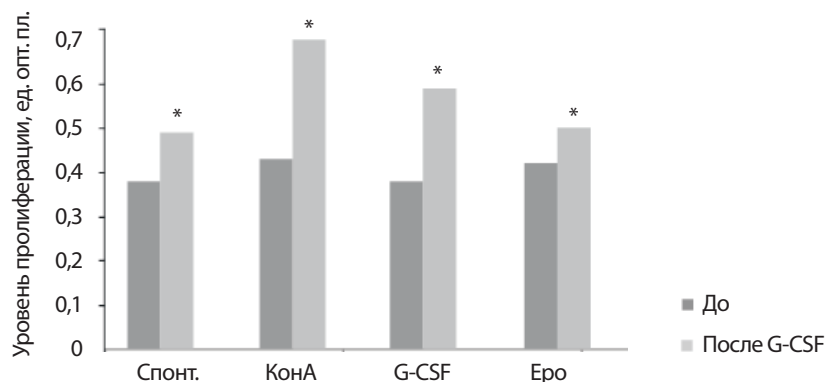
Ранее нами показано, что введение G-CSF пациентам с ХСН приводит к мобилизации ПК из костного мозга и обогащению периферической крови популяцией клеток, экспрессирующих CD34 маркер [7, 8]. Но не всегда количество клеток может быть гарантией проявления ими своих функциональных свойств, а при длительном ишемическом анамнезе нарушаются не только количественный состав клеток периферической крови, но и их функциональная активность [9].

Основное свойство клеток, характеризующее их функциональную активность, – это способность к пролиферации и продукции цитокинов и ростовых факторов. Изучение пролиферативной активности (рис. 1) показало, что после процедуры мобилизации G-CSF как в спонтанных условиях, так и при стимуляции КонА и цитокинами G-CSF и Еро увеличивается пролиферация МНК по сравнению с показателями до процедуры мобилизации G-CSF ( $p < 0,05$ ). Причем до введения G-CSF МНК не отвечали увеличением пролиферации на анализируемые стимулы. Что же касается индекса стимуляции пролиферативной активности МНК, полученных после мобилизации, то при стимуляции митогеном КонА был отмечен максимальный прирост пролиферирующих клеток (ИС КонА =  $1,53 \pm 0,64$  усл. ед.), для G-CSF он составил  $1,31 \pm 0,58$  усл. ед. Стимуляции пролиферации в ответ на Еро не отмечено.

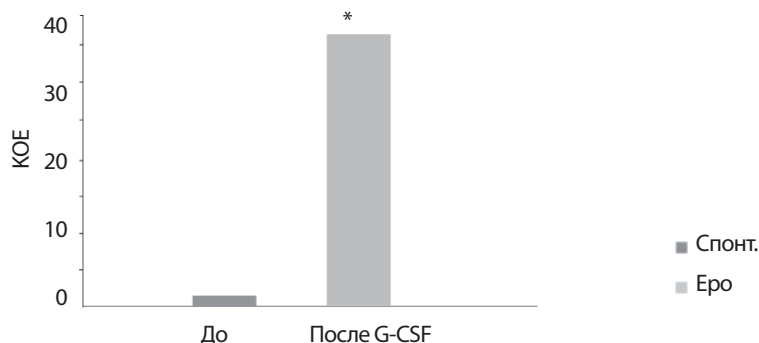
Надо отметить, что с увеличением количества CD34<sup>+</sup> ПК пролиферативная активность МНК возрастает (табл. 1). Так, МНК пациентов с содержанием после мобилизации клеток, экспрессирующих CD34 маркер >0,4%, пролифе-

**Рис. 1.**

Показатели пролиферативной активности МНК периферической крови пациентов с ХСН в ходе проведения процедуры мобилизации G-CSF (n = 35), \* p < 0,05 (U-критерий Манна – Уитни) достоверность различий по сравнению с показателями до введения G-CSF.

**Рис. 2.**

Показатели колониеобразующей способности МНК до и после завершения процесса мобилизации G-CSF (n = 18), \* p < 0,01 (U-критерий Манна – Уитни) достоверность различий по сравнению с показателями до введения G-CSF.



рируют статистически значимо выше, чем при содержании CD34<sup>+</sup> клеток <0,4%.

Кроме того, пролиферативный потенциал подтверждает увеличение колониеобразующей активности МНК (рис. 2), обогащенных ПК, пациентов с ХСН после процедуры мобилизации G-CSF в виде увеличения количества КОЕ в 30 раз (p < 0,01).

Исследование фаз клеточного цикла в популяции CD34-позитивных МНК показало (табл. 2), что к окончанию мобилизации 10,5% клеток активно пролиферируют и 87,1% находятся в состоянии покоя. В то же время количество клеток, находящихся в S/G2/M фазе клеточного цикла, выше у тех пациентов, у которых CD34-клетки составили >0,4% среди МНК.

Анализ синтетической активности МНК после мобилизации G-CSF у пациентов с ХСН показал, что МНК, обогащенные ПК костного мозга, спонтанно продуцируют широкий спектр иммунорегуляторных цитокинов, обладающих гемопозестимулирующим, про- и противовоспалительным действием – IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- $\alpha$ , GM-CSF и INF- $\gamma$  (табл. 3). Причем уровень противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-5 в супернатантах культур МНК определялся минимальным, секреция провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 была высокой, уровень остальных анализируемых цитокинов (IL-2, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- $\alpha$ ,

GM-CSF и INF- $\gamma$ ) находился в среднем диапазоне медианных значений. Стимуляция МНК Т-клеточным митогеном Кона приводила к статистически значимому увеличению продукции всех анализируемых цитокинов в культуральную среду. Наиболее выраженная стимуляция секреции характерна для INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-13 и IL-5, индекс стимуляции продукции IL-6 и IL-12 незначителен.

### Обсуждение

В настоящее время клеточные технологии активно применяются при лечении ряда заболеваний. Экспериментальные исследования и клинические испытания показали безопасность и эффективность терапии острого инфаркта миокарда и хронической ишемической болезни сердца ПК костного мозга, который является основным источником ПК во взрослом организме [4, 10]. При различных травмах, стрессовых воздействиях и стимуляциях часть ПК выходит из костного мозга в циркулирующую кровь, тем самым обеспечивая процесс репарации поврежденных органов и тканей.

Выделить ПК можно и из периферической крови после их мобилизации из костного мозга ростовыми факторами. Фармакологическая мобилизация клеток костного мозга в клинической практике осуществляется человеческим рекомбинантным G-CSF, который путем несколь-

**Таблица 1**

Интенсивность пролиферативного ответа МНК пациентов с ХСН (n = 35)

CD34 <sup>+</sup>	Спонт	Кона	G-CSF	Еро
>0,4%	0,58±0,1*	0,73±0,03*	0,64±0,16*	0,62±0,01*
<0,4%	0,34±0,1	0,57±0,1	0,44±0,13	0,4±0,25

\* достоверность различий между группами p<0,05 (U-критерий Манна – Уитни)

**Таблица 2**

Показатели клеточного цикла популяции клеток с фенотипом CD34<sup>+</sup> после завершения курса мобилизации G-CSF (n = 16)

Показатель	Аро	G0/G1	S/G2/M
CD34 <sup>+</sup>	2,6±1,1	87,1±5,0	10,5±4,2
CD34 <sup>+</sup> >0,4%	3,1±0,9	85,5±6,2	11,4±5,7
CD34 <sup>+</sup> <0,4%	2,1±1,0	88,7±3,4	9,7±2,5

**Таблица 3**

Уровни концентрации цитокинов в кондиционной среде МНК, полученных после мобилизации G-CSF у пациентов с ХСН (n = 30). p – достоверность различий по сравнению с показателями спонтанной продукции (по Вилкоксоу)

Цитокины, пг/мл (Ме; LQ-HQ)	Тип продукции		Индекс стимуляции
	спонтанная	Кона	
IL-1β	129,92 (64,84–260,11)	1 584,26 (307,87–3 496,92) p = 0,004	12,19 (6,19–40,18)
IL-2	7,46 (7,46–22,93)	113,34 (62,71–196,07) p = 0,0004	15,19 (4,59–26,28)
IL-4	0,46 (0,46–1,52)	15,49 (8,11–22,49) p = 0,001	33,67 (6,48–43,41)
IL-5	2,07 (1,67–2,89)	359,37 (88,14–812,38) p = 0,007	173,61 (38,54–332,45)
IL-6	6 014,19 (1 256,14–27 690,62)	21 247,32 (16 371,87–44 647,52) p = 0,009	3,53 (1,02–11,95)
IL-10	21,47 (13,91–53,41)	745,22 (379,76–1 289,37) p = 0,001	34,71 (9,46–74,36)
IL-12	5,54 (3,26–14,81)	26,46 (18,09–41,63) p = 0,001	4,78 (2,13–6,74)
IL-13	5,11 (5,11–6,84)	862,83 (137,73–1 443,35) p = 0,0001	115,61 (28,70–291,29)
TNF-α	11,02 (11,02–47,64)	4 003,27 (591,81–14 036,93) p = 0,001	92,25 (29,75–557,30)
INF-γ	8,2 (4,44–27,59)	2 667,31 (1 113,07–61 846,82) p = 0,0004	398,81 (69,69–2 092,01)
GM-CSF	8,61 (0,02–19,99)	148,85 (100,88–524,62) p = 0,001	17,29 (7,13–43,11)

ких последовательных инъекций индуцирует выход ПК в периферическое русло крови. G-CSF широко применяется для сбора прогениторных клеток периферической крови у здоровых доноров для последующей аллогенной трансплантации.

В последние годы наибольшее внимание уделяется клеточной терапии собственными аутологичными клетками, которые имеют неоспоримое преимущество перед аллогенными клетками, так как не вызывают реакции отторжения и не требуют тщательного тестирования на инфекционно-вирусную контаминацию.

Эффективная мобилизация приводит к выходу ПК из костного мозга в кровь. Но не всегда количество прогениторных клеток является гарантией успешной клеточ-

ной терапии. Хотя ПК уже используются в клеточной терапии ХСН, их свойства у пациентов практически не изучены. Ранее нами показано, что введение G-CSF пациентам с ХСН приводит к мобилизации различных популяций ПК, в том числе клеток-предшественниц эндотелия. Количество клеток, в данном случае клеток для интрамиокардиального введения, влияет на показатели перфузии миокарда и зависит от возраста и ишемического анамнеза. В связи с этим логичной задачей нашего исследования была оценка функциональных возможностей МНК пациентов, выделенных из периферической крови после введения G-CSF. Такие свойства клеток, как пролиферация и синтетическая активность, могут характеризовать их функциональное состояние [11].

Количественная оценка пролиферации МНК в спланированных экспериментальных условиях может служить мерой их реактивности на тот или иной внешний стимул. Нами показано, во-первых, что пролиферация МНК, выделенных из крови пациентов после введения им G-CSF, выше по сравнению с исходными показателями до мобилизации. Во-вторых, митоген Кона и цитокин G-CSF значительно стимулируют пролиферацию МНК после мобилизации. Полученные данные, с одной стороны, говорят об активации Т-лимфоцитов в ответ на Т-клеточный митоген. С другой стороны, клетки с фенотипом CD34<sup>+</sup> вносят определенный вклад в повышение пролиферативной активности МНК, что может служить косвенным доказательством того, что интенсивность пролиферативного потенциала в некоторой части обеспечена ПК, мобилизованными G-CSF из костного мозга пациентов.

Кроме того, пролиферативная активность и вклад мобилизованных ПК в пролиферацию подтверждается увеличением колониеобразующей активности МНК после мобилизации G-CSF. Колониеобразующая единица представляет собой одну клетку-предшественницу, из которой вырастает колония.

Исследование фаз клеточного цикла в популяции CD34-позитивных МНК показало, что к окончанию мобилизации 10,5% клеток активно пролиферируют. Следовательно, большинство клеток с фенотипом CD34<sup>+</sup> находится в стадии покоя и при дополнительном внешнем цитокиновом или антигенном стимуле способно вступать в фазу синтеза и митоза клеточного цикла, что согласуется с данными литературы [11, 12].

Активно пролиферирующие клетки после мобилизации, по сути мононуклеарные клетки периферической крови, обогащенные прогениторными клетками, могут репарировать миокард при их введении, дифференцируясь в эндотелиальные клетки и кардиомиоциты. Кроме того, в настоящее время рассматривается механизм паракринного влияния вводимых клеток путем секреции различных ростовых факторов и цитокинов [12, 13]. Для дифференцировки вводимых клеток требуется время, да и процент приживления ПК и образования кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток дискутируется в литературе. Цитокины продуцируются клетками как конститутивно, так и при активировании внешними стимулами и являются регуляторами межклеточных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость, рост, дифференцировку и функциональную активацию клеток.

Нами показано, что стимуляция МНК Т-клеточным митогеном Кона приводит к статистически значимому увеличению продукции всех анализируемых цитокинов в культуральную среду. Очевидно, что Т-лимфоциты после активации G-CSF секретируют ряд регуляторных цитокинов, которые накапливаются в культуральной среде в течение 48 ч. Кроме того, ранее было показано, что введение G-CSF приводит к мобилизации в периферическую кровь различных популяций ПК – гемопоэтических, эндотелиальных, мультипотентных мезенхимальных, что может повышать не только функциональную пролиферативную активность

мононуклеарных клеток, но и секрецию ими цитокинов и ростовых факторов [6, 11].

В литературе имеется много данных о секреции цитокинов и факторах роста, но обсуждаемый спектр продукции касается в основном различных популяций клеток костного мозга, да и то чаще в экспериментальных условиях. Спектр продукции цитокинов МНК крови пациентов с ХСН в процессе мобилизации G-CSF не исследован. Нами проведен анализ синтетической активности МНК, полученных после мобилизации G-CSF у пациентов с ХСН. Надо отметить, что МНК после их обогащения ПК костного мозга спонтанно продуцируют широкий спектр цитокинов, обладающих гемопоэзстимулирующим, про- и противовоспалительным действием (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- $\alpha$ , GM-CSF и INF- $\gamma$ ). Особенно следует выделить цитокины, которые способны влиять на репарацию миокарда, такие как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , GM-CSF.

Развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, сопровождающиеся дисфункцией левого желудочка, зависят не только от параметров гемодинамики, но и связаны с развитием как системных, так и местных (в мышце сердца) воспалительных процессов. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови является диагностическим и прогностическим маркером ИБС. Важная роль в патофизиологических процессах воспаления отводится провоспалительному цитокину TNF- $\alpha$ , который может способствовать апоптозу кардиомиоцитов [12, 13]. IL-10, по данным ряда исследований, обладает кардиопротективным действием, ограничивает чрезмерный иммунный ответ, снижая секрецию провоспалительных цитокинов, например TNF- $\alpha$ . Кроме того IL-10 увеличивает мобилизацию ПК и их функциональные свойства. С другой стороны, имеются сообщения, что ряд провоспалительных цитокинов, секретируемых клетками иммунной системы, таких как IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, влияет на различные этапы ангио- и васкулогенеза [12]. Так, TNF- $\alpha$ , играя ключевую роль в тканевом ответе на гипоксическое повреждение, также способствует миграции и пролиферации эндотелиальных клеток. GM-CSF и G-CSF, как полагают, регулируют привлечение, мобилизацию и хоминг различных ПК костного мозга, участвуя в репарации тканей.

Спектры биологических активностей цитокинов в значительной степени перекрываются, стимулируя процессы репарации более чем одним цитокином. Кроме того, цитокины обладают полифункциональным действием. Основными продуцентами цитокинов являются зрелые дифференцированные клетки иммунной системы. Также показано, что различные популяции клеток костного мозга способны продуцировать ростовые проангиогенные факторы, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов и ангиопоэтин-1. Очевидно, что ПК после мобилизации вносят определенный вклад в уровни секреторной активности МНК.

Ранее нами показано, что после интрамиокардиального введения у пациентов с хронической ишемией миокарда с положительными результатами перфузии

культивированные стимулированные мононуклеары продуцировали больше проангиогенных цитокинов, чем в группе пациентов с ухудшением перфузии [7]. А стимуляция продукции цитокинов митогеном КонА говорит о функциональном резерве МНК, что отражает потенциальную резервную способность МНК после мобилизации участвовать в репарации миокарда.

Таким образом, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор эффективно способствует мобилизации функционально активных прогениторных клеток из костного мозга в периферическую кровь у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Клеточный продукт, содержащий активно пролиферирующие и секретирующие МНК, может применяться для клеточной терапии заболеваний сердца. Это позволяет считать перспективным использование периферической крови как доступного источника ПК для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

### Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. // Журнал сердечная недостаточность. 2011. Т. 12. № 2. С. 63–68.
2. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. // Кардиологический вестник. 2007. № 2. С. 2–10.
3. Kang H.J., Kim M.K., Lee H.Y. et al. // Eur. Heart J. 2012. V. 33 (24). P. 3062–3071.
4. Segers V.F., Lee R.T. // Nature. 2008. V. 451 (7181). P. 937–942.
5. Honold J., Lehmann R., Heeschen C. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. V. 26. P. 2238–2243.
6. Dimmeler S., Leri A. // Circ. Res. 2008. V. 102. P. 1319–1330.
7. Коненков В.И., Повещенко О.В., Ким И.И. и др. // КТТИ. 2011. № 3. С. 71–76.
8. Ким И.И., Повещенко О.В., Коненков В.И. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. № 1. С. 75–78.
9. Kastrup J., Ripa R.S., Wang Y. et al. // Eur. Heart J. 2006. V. 27. P. 2748–2754.
10. Povsic T.J., Junge C., Nada A. et al. // Am. Heart J. 2013. V. 165. P. 854–861.
11. Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. // Успехи физиологических наук. 2012. № 3. С. 48–61.
12. Gneccchi M., Zhang Z., Ni A. et al. // Circ. Res. 2008. V. 103. P. 1204–1219.
13. Krishnamurthy P., Thal M., Verma S. et al. // Circ. Res. 2011. V. 109(11). P. 1280–1289.
14. Gascon P., Fuhr U., Sorgel F. et al. // Ann. Onc. 2010. V. 21. P. 1419–1429.