

Апоптоз и инфаркт миокарда: роль стволовых клеток в регенерации мышцы сердца

О.Б. Дынник, В.Н. Залесский

Медицинское научно-практическое объединение «Медстрой», АТ ХК «Киевгорстрой»,
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: апоптоз, кардиомиоциты, миокард, стволовые клетки, трансплантация, инфаркт миокарда

Как известно, апоптоз является фундаментальным и энергозависимым процессом гибели и элиминации отдельных клеток, который происходит в нормальных и патологически измененных тканях под воздействием внутри- и внеклеточных стимулов [32]. Основное биологическое значение апоптоза сводится к поддержанию оптимального количества клеток в тканях и органах путем удаления «избыточных» или функционально аномальных. Следует отметить, что апоптоз может иметь прямое или опосредованное отношение к патогенезу различных заболеваний человека [1–6, 8, 9, 10, 16–18]. Особый интерес вызывают исследования апоптоза у кардиологов, так как лекарственная коррекция апоптотической гибели кардиомиоцитов получила обоснование в условиях клиники [10, 18] в качестве одной из важных задач терапевтических программ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе инфарктом миокарда) [7, 11, 45].

Стволовые клетки (СК) – это клетки, сохраняющие потенциал к развитию в разных направлениях. Из СК могут возникнуть и кожная, и нервная клетки, а также клетки крови, мышцы и сосудов сердца [13]. СК выявляют практически во всех органах, включая сердце и костный мозг. СК костного мозга универсальны, они поступают с кровотоком в поврежденный орган или ткань, и на месте под влиянием различных сигнальных веществ превращаются в нужные высокоспециализированные клетки, которые замещают погибшие. В частности, установлено, что введение СК костного мозга в зону повреждения сердечной мышцы (зону инфаркта) практически полностью устраняет явления постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных. Так, СК костного мозга, введенные свиньям с экспериментальным инфарктом миокарда, уже через 8 нед полностью перерождаются в клетки мышцы сердца, восстанавливая ее

функциональные свойства [13]. По данным Американского общества кардиологов за 2000 г., у крыс с искусственно вызванным инфарктом 90 % СК костного мозга, введенных в область сердца, трансформировались в клетки сердечной мышцы, оптимизируя процессы регенерации миокарда. В работе систематизированы современные данные литературы, касающиеся регенерации миокарда и апоптоз-ассоциированной пролиферации кардиомиоцитов у млекопитающих и человека, а также участия стволовых клеток в регенерации сердца при инфаркте миокарда.

Регенерация миокарда: миф или реальность?

Укоренившаяся в сознании ученых точка зрения о том, что клетки миокарда являются терминально дифференцированными, сложилась после работ немецких и американских морфологов, которые были выполнены еще в 20-х годах прошлого века [30, 39]. В ходе этих работ было установлено, что увеличение массы гипертрофированного миокарда происходит исключительно за счет увеличения объема кардиомиоцитов, а не в результате повышения количества клеток. Подобная точка зрения подкреплялась еще и тем фактом, что исследователям не удавалось идентифицировать «митотические фигуры» в клетках миокарда [30]. Эта концепция подтвердилась выполненными позже радиоавтографическими исследованиями с анализом включения тимидина в ядра кардиомиоцитов взрослых особей [15]. Синтез ДНК в ядрах клеток миокарда не был обнаружен или был обнаружен, но сочтен незначительным [15, 34]. Данные клинических наблюдений как будто подтвердили догму о неспособности миокарда регенерировать. Действительно, в литературе отсутствовали сообщения о регенерации миокарда у человека, перенесшего инфаркт миокарда, вплоть до середины 90-х годов.

Ситуация резко изменилась в середине 90-х годов XX в. Появились данные о том, что кардиомиоциты в миокарде взрослых млекопитающих и человека пролиферируют [31, 35, 42]. Исследователи, которые полагали, что в кардиомиоцитах возможен только карнокинез (деление ядер) без цитокинеза, стали утверждать, что клетки миокарда взрослых особей активно пролиферируют. За 70 лет мнение исследователей изменилось от полного отрицания митотической активности кардиомиоцитов до утверждения, что эти клетки способны делиться подобно клеткам многих других органов и тканей [35, 42]. Причин для этого несколько. Одна из них – широкое внедрение новых геномно-протеомных и иммунофлуоресцентных методов выявления белков-маркеров, что позволило строго идентифицировать кардиомиоциты среди других клеток сердца и одновременно зафиксировать появление в этих клетках специфических белков, участвующих в репликации ДНК [23, 46]. Такой подход позволил исследовать процесс деления клетки даже без выявления классической картины митоза. Немаловажную роль сыграл тщательный анализ морфологических данных. Оказалось, что кардиомиоциты делятся сравнительно редко [41]. Митотический индекс для миокарда человека составляет 11 делящихся кардиомиоцитов на 1 млн клеток или 59 000 клеток в левом желудочке [41]. Очевидно, что столь низкой частотой митозов объяснялись неудачи исследователей в 20-х годах или при попытке обнаружить деление клеток миокарда [15, 30, 39].

Данные литературы свидетельствуют о том, что кардиомиоциты у млекопитающих не являются бессмертными [11, 20, 26, 28]. Эти клетки в течение всей жизни особи постоянно погибают в результате некроза и апоптоза [20, 28]. Так через 3 мес после рождения удавалось зафиксировать гибель кардиомиоцитов левого желудочка в результате апоптоза и некроза, тогда как клетки правого желудочка погибали только в результате некроза [28]. Подобные различия в причинах смерти кардиомиоцитов сохраняются между желудочками сердца на протяжении всей жизни этих подопытных животных. Гибель кардиомиоцитов в результате апоптоза и некроза продемонстрирована для миокарда человека [26]. Эндогенные факторы, вызывающие гибель кардиомиоцитов здоровых людей и животных, остаются неизвестными. Согласно данным аутопсии, интенсивность этого процесса у людей, не страдавших заболеваниями сердца и сосудов, невелика, а при тяжелой сердечной недостаточности, вызванной гипертрофической

или дилатационной кардиомиопатией, некротическая гибель клеток миокарда увеличивается в 13–27 раз, а апоптоз – в 35–85 раз [26]. Если кардиомиоциты гибнут на протяжении всей жизни особи, то в таком случае клетки миокарда должны постоянно обновляться. Новейшие исследования подтвердили эту точку зрения [23, 29].

В ряде работ было отмечено, что декомпенсационная гипертрофия миокарда сопровождается увеличением количества кардиомиоцитов на 20–100 % [11, 23]. Обычно гипертрофия сердца представляет собой сочетание двух процессов: гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов. Исключение составляет изопротеренолиндуцированная гипертрофия, при которой отмечается увеличение объема кардиомиоцитов без усиления репликации ДНК [47]. Суммарная продолжительность четырех фаз митоза – всего 1 ч [49]. Основываясь на этих данных, авторы [28] попытались рассчитать, как быстро обновляется миокард у 45-летнего мужчины. Их расчеты показали, что за год миокард обновляется на 10 %, а через 10 лет происходит полное обновление сердечной мышцы. По данным литературы, пролиферация кардиомиоцитов значительно увеличивается при различных патологических процессах [23, 29].

На большом аутопсийном материале было показано, что для кардиомиоцитов у лиц, не страдавших заболеваниями сердечно-сосудистой системы, митотический индекс составляет 14, то есть митоз удается обнаружить в 14 клетках на 1 млн [29]. Приблизительно 10-кратное увеличение этого показателя происходит на терминальной стадии ишемической болезни сердца (152 клетки на 1 млн) или идиопатической кардиомиопатии (131 клетка на 1 млн) [29]. Инфаркт миокарда также приводит к значительному усилению пролиферативной активности кардиомиоцитов. Так, у ложнооперированных крыс процент меченных бромдезоксисуридином ядер клеток составил 0,23 %, через 2–3 сут после коронароокклюзии 0,45 % ядер кардиомиоцитов в периинфарктной зоне метятся бромдезоксисуридином, а через 7 сут в пограничной зоне инфаркта количество меченных ядер увеличивается до 1 % [43]. Сходные показатели митотической активности обнаруживают в удаленных от зоны некроза участках миокарда (в межжелудочковой перегородке) [43]. Увеличение пролиферативной активности кардиомиоцитов отмечено и в миокарде людей, погибших на 4–12-е сутки инфаркта миокарда [23]. В периинфарктной зоне митотический индекс составлял 800 (800 митотических клеток на 1 млн), в межжелудочковой перегородке – 300, а в

миокарде контрольной группы – 11 [23]. Таким образом, по мнению авторов, инфаркт миокарда приводит к увеличению митотической активности кардиомиоцитов в пограничной зоне в 70 раз.

A.P. Beltrami и соавторы [23] попытались рассчитать, за какое время инфаркт миокарда должен регенерировать полностью. Оказалось, что полная регенерация сердца должна произойти за 18 сут. В действительности это не происходит, видимо, по причине того, что кардиомиоциты активно пролиферируют только в периинфарктной области, а не в очаге некроза, в то время как пролиферацию фибробластов, формирующих рубец, отмечают именно в зоне некроза. Для оценки митотической активности, помимо классического морфологического анализа, авторы использовали иммунофлуоресцентное определение белка Ki-67 в ядрах кардиомиоцитов. Белок Ki-67 экспрессируется на всех этапах клеточного цикла, за исключением «фазы покоя» G₀, в которой пребывает большинство кардиомиоцитов [46]. Синтез этого белка тесно коррелирует с репликацией ДНК хромосом. В то же время он, в отличие от тимидина и бромдезоксипуридина, не участвует в репаративном синтезе ДНК, поэтому его появление в ядрах клеток может быть использовано для количественной оценки репликации ДНК [46]. Оказалось, что количество кардиомиоцитов, экспрессирующих Ki-67, в периинфарктной зоне составляет 4 %, что в 84 раза больше, чем в здоровом сердце [23]. В межжелудочковой перегородке в 1 % клеток удается обнаружить Ki-67. Эти данные свидетельствуют о том, что кардиомиоциты являются активно пролиферирующими клетками. Кроме того, они отражают тот факт, что количество кардиомиоцитов, в которых при инфаркте миокарда наблюдается репликация ДНК, существенно превышает количество клеток, находящихся в фазе митоза.

Таким образом, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что миокард регенерирует. Этот процесс усиливается при инфаркте миокарда, ишемической болезни сердца, дилатационной кардиомиопатии. Однако многие вопросы пока остаются без ответа. Так, до сих пор не ясно, какие клетки могут являться источником делящихся кардиомиоцитов. Сложилось мнение, что в роли предшественников делящихся кардиомиоцитов выступает сравнительно небольшая популяция клеток. Предполагают, что такими клетками-предшественниками могут быть отдельная субпопуляция кардиомиоцитов с большим пролиферативным потенциалом или стволовые клетки сердца, костного мозга.

Роль стволовых клеток в постинфарктной регенерации миокарда

Стволовыми клетками принято называть «примитивные», низкодифференцированные клетки, обладающие большим пролиферативным потенциалом и плюрипотентностью [12, 33, 36]. Плюрипотентность – это способность примитивной клетки дифференцироваться в различные специализированные клетки организма. Различают региональные СК и эмбриональные СК. Последние обладают тотипотентностью, то есть способностью дифференцироваться в клетки любых органов и тканей и обеспечивать развитие целого организма из одной клетки на стадии бластоцисты. Региональные (соматические) клетки обладают ограниченным дифференцировочным потенциалом, они «предпочитают» коммитироваться в клетки того органа, в котором они обычно находятся. Например, СК скелетных мышц, называемые «сателлитными» клетками, *in situ* дифференцируются в клетки поперечно-полосатой мускулатуры; однако, при совместной инкубации *ex vivo* с фетальными и неонатальными кардиомиоцитами до 10 % клеток может коммитироваться в кардиомиоциты [36].

СК костного мозга обладают большей пластичностью, чем миобласты скелетных мышц. В настоящее время показано, что СК костного мозга после пересадки в миокард могут коммитироваться в кардиомиоциты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки кровеносных сосудов [25, 27, 37]. Более того, трансплантация аутологичных СК костного мозга уже используется в клинике для усиления регенерации миокарда у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [22, 38].

Как известно, костный мозг содержит три типа региональных стволовых клеток: гемопоэтические, мезенхимальные и эндотелиальные [33]. Есть данные о том, что гемопоэтические и эндотелиальные СК могут мигрировать из костного мозга в кровоток и циркулировать в крови [14]. Установлено, что в крови пациентов с острым инфарктом миокарда существенно возрастает количество клеток-предшественников (СД 34 – позитивные клетки) костномозгового происхождения [23]. Ряд исследователей считают, что эти СК играют важную роль в постишемической регенерации венечных сосудов [22, 27, 36].

В настоящее время в литературе обсуждается вопрос о том, могут ли циркулирующие в крови СК костного мозга мигрировать в миокард и дифференцироваться в кардиомиоциты [19, 21, 24, 36, 40, 41, 48]. Оживленную дискуссию вызвала клиническая работа, выполненная под руководством

J. Kajsture и P. Anversa [40]. Исследование проводили на аутопсийном материале, полученном от 8 пациентов-мужчин, которым было пересажено сердце женщин-доноров. Период от момента трансплантации до момента смерти – 4–552 сут. Оказалось, что в пересаженных женских сердцах 9 % кардиомиоцитов, 10 % артериол и 7 % капилляров содержали Y-хромосому. Исследователи попытались рассчитать максимально возможное количество мужских клеток в донорском сердце. Оказалось, что около 20 % кардиомиоцитов, 60 % гладкомышечных клеток и 40 % эндотелиоцитов в донорских сердцах женщин могут иметь мужское происхождение. Обнаруженное явление назвали «химеризмом», а донорское сердце, состоящее из клеток донора и реципиента – «химерным» [40]. В процессе оценки интенсивности пролиферации по количеству клеток, экспрессирующих белок Ki-67, оказалось, что 17 % клеток мужского происхождения содержат этот белок, в то время как только у 1 % донорских клеток удается выявить этот маркер пролиферации. Этот факт позволил авторам сделать вывод, что клетки реципиента активно пролиферируют в донорском сердце.

Наиболее простым и логичным объяснением «химеризма» миокарда является миграция в миокард циркулирующих в крови СК костного мозга [40]. Может ли подобная миграция аутологических СК происходить при инфаркте миокарда и могут ли эти клетки включаться в постинфарктную регенерацию миокарда? Утвердительный ответ на этот вопрос получили D. Orlic и соавторы [37]. Они осуществляли курсовое введение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и фактора стволовых клеток (*stem cell factors, SCF*) мышам после экспериментального инфаркта миокарда. Такое сочетанное воздействие двух цитокинов обеспечивало увеличение циркулирующих в крови СК костного мозга. Через 27 сут после инфаркта миокарда у мышей, получавших цитокины, по сравнению с контролем отмечали снижение летальности на 68 %, уменьшение очага некроза на 48 %, дилатации полости левого желудочка на 26 %, а фракция выброса левого желудочка существенно увеличивалась [37]. Одновременно было зарегистрировано увеличение количества новых кардиомиоцитов (примерно 15 000 000), артериол и капилляров. Эти данные позволили авторам предположить, что мобилизация СК из костного мозга стимулирует регенерацию миокарда и неоангиогенез.

Таким образом, анализ данных литературы показал, что часть кардиомиоцитов обладает оп-

ределенным пролиферативным потенциалом и не является терминально дифференцированными клетками. Пролиферация подобных кардиомиоцитов активируется при таких патологических процессах, как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия. Помимо этого, роль в замещении погибших кардиомиоцитов могут играть клетки-предшественники, мезенхимальные СК, которые находятся в циркулирующей крови. Какие внешние воздействия «заставляют» эти клетки интенсивно делиться? Ясного ответа на этот вопрос пока нет, но существуют данные о том, что важную роль в регуляции пролиферации кардиомиоцитов играет инсулиноподобный фактор роста 1 (*insulin-like growth factor, IGF1*) [42, 43, 44]. Однако до сих пор не известно, могут ли отдельные цитокины или гормоны регулировать митотическую активность клеток миокарда. Ответ на этот вопрос имеет огромное практическое значение. Если подобные факторы роста и дифференциации кардиомиоцитов будут найдены, станет возможным направлено инициировать процесс дифференцировки СК и воздействовать на регенерацию миокарда человека, а значит, оптимизировать лечение таких тяжелых заболеваний, как инфаркт миокарда, кардиосклероз.

Литература

1. Дынник О.Б., Залесский В.Н. Роль апоптоза, оксида азота и «shear»-стресса в ремоделировании кровеносных сосудов // Лікування та діагн. – 2004. – № 2. – С. 48-51.
2. Залесский В.Н., Великая Н.В. Апоптоз адипоцитов и механизмы леотин-зависимой регуляции ожирения и избыточной массы тела (состояние, проблемы и перспективы) // Пробл. харчування. – 2004. – № 3 (4). – С. 26-33.
3. Залесский В.Н., Великая Н.В. Механизмы апоптоза при заболеваниях печени // Совр. проблемы токсикол. – 2002. – № 4. – С. 7-10.
4. Залесский В.Н., Гавриленко Т.Н. Апоптоз при ишемии и репродукции миокарда // Врач. дело. – 2002. – № 1. – С. 8-15.
5. Залесский В.Н., Дынник О.Б. Апоптоз-зависимая дисфункция эндотелия и атеросклероз // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 22-28.
6. Залесский В.Н., Дынник О.Б. Методы визуализации апоптоза // Журн. АМН Украины. – 2004. – Т. 10. – № 2. – С. 326-338.
7. Залесский В.Н., Поливода С.Н. Апоптоз кардиомиоцитов, сердечная недостаточность и постинфарктное ремоделирование (проблемы и перспективы) // Запорожский мед. журн. – 2003. – № 5. – С. 55-58.
8. Залесский В.Н., Фильченков А.А. Апоптоз клеток опухоли желудочно-кишечного тракта при фотодинамической терапии // Вопр. онкол. – 2004. – Т. 50. – № 1. – С. 9-19.
9. Залесский В.Н., Фильченков А.А. Особенности регуляции физиологической гибели клеток различных органов и тканей при старении // Збірн. наук. праць співробітн. – К.: КМАПО, 2004. – Вип. 13. – С. 289-295.
10. Залесский В.Н., Фильченков А.А. Перспективы патогенетически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато- и нефроцитопротекторов // Совр. пробл. токсикол. – 2001. – № 4. – С. 64-70.

11. Залесский В.Н., Стаднюк Л.А., Великая Н.В. Апоптотический и аутофагический пути гибели клетки при гипертрофии и ремоделировании миокарда // Журн. АМН Украины. – 2003. – Т. 9. – С. 699-712.
12. Запорожан В.Н., Бажора Ю.Н. Стволовые клетки. – Одесса: Одесский медуниверситет, 2004. – 228 с.
13. Корочкин Л.Н. Стволовые клетки // Онтогенез. – 2003. – Т. 34. – № 3. – С. 164-166.
14. Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Спирман В.М. Стволовые клетки. – Черновцы: Золоти литавры, 2004. – 505 с.
15. Саркисов Д.С. Регенерация и ее клиническое значение. – М.: Медицина, 1979. – 284 с.
16. Стойка Р.С., Фильченков А.А., Залесский В.Н. Цитокины и клеточные мишени в регуляторной системе атерогенеза // Успехи совр. биол. – 2003. – Т. 123. – № 1. – С. 81-97.
17. Фильченков А.А., Залесский В.Н. Апоптоз кортикальных нейронов при развитии ишемических инсультов // Нейрофизиология. – 2002. – Т. 34. – № 6. – С. 468-484.
18. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. – К.: Морион, 1999. – 184 с.
19. Anversa P., Kaistura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart // Circ. Res. – 1998. – Vol. 83. – P. 1-14.
20. Anversa P., Palackal T., Souneblick E.H. et al. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart // Circ. Res. – 1990. – Vol. 67. – P. 871-885.
21. Anversa P., Reiss K., Kaistura J., Cheng W. et al. Myocardial infarction and the myocyte IGF1 autocrine system // Eur. Heart J. – 1995. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. 37-45.
22. Assmus B., Schachinger V., Teupe C. et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI) // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3009-3017.
23. Beltrami A.P., Urbanek K., Kajstura J. et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction // New Engl. J. Med, 2001. – Vol. 344, № 23. – P. 1750-1757.
24. Bolli R. Regeneration of the human heart – no chimera? // New Engl. J. Med, 2002. – Vol. 346, № 1. – P. 55-56.
25. Grounds M.D., White J.D., Rosenthal N. The role of stem cells in skeletal and cardiac muscle repair // J. Histochem. Cytochem. – 2002. – Vol. 50, № 5. – P. 589-610.
26. Guerra S., Leri A., Wang X. et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85, № 9. – P. 856-866.
27. Hughes S. Cardiac stem cells // J. Physiology. – 2002. – Vol. 197. – P. 468-478.
28. Kaistura J., Cheng W., Sarangarajan R. et al. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1992. – Vol. 271. – P. 1215-1228.
29. Kaistura J., Leri A., Finato N. et al. Myocyte proliferation in end stage cardiac failure in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95, № 15. – P. 8801-8805.
30. Karsner H.T., Saphir O., Todd T.W. The state of the cardiac muscle in hypertrophy and atrophy // Amer. J. Pathology. – 1925. – Vol. 1. – P. 351-371.
31. Kaistura J., Zhang X., Reiss X. et al. Myocyte cellular hyperplasia and myocyte cellular hypertrophy contribute to chronic ventricular remodeling in coronary artery narrowing-induced cardiomyopathy in rats // Circ. Res. – 1994. – Vol. 74, № 3. – P. 383-400.
32. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide ranging in tissue kinetics // Brit. J. Cancer. – 1972. – Vol. 26. – P. 239-256.
33. Lanza R.P. Handbook of Stem Cells. – Churchill-Livingston: Elsevier Press, 2004. – 2000 p.
34. Morkin E., Ashford T.P. Myocardial DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy // Amer. J. Physiology. – 1968. – Vol. 215. – P. 1409-1413.
35. Olivetti G., Cigola E., Macstari R. et al. Aging, cardiac hypertrophy and ischemic cardiomyopathy do to affect the proportion of mononucleated and multinucleated myocytes in the human heart // J. Mol. Coll. Cardiology. – 1996. – Vol. 28. – P. 1463-1477.
36. Orlic D. Stem cell repair in ischemic heart disease: an experimental models // Int. J. Hematol. – 2002. – Vol. 76 (Suppl. 1). – P. 144-145.
37. Orlic D., Kajstura J. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001. – Vol. 98, № 8. – P. 10344-10349.
38. Orlic D., Kajstura Y., Chimentis A. et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium // Nature. – 2004. – Vol. 410. – P. 701-705.
39. Pathologische Anatomie / Ed. L. Aschoff. – Jena: MVB, 1921. – 356 p.
40. Quaini F., Urbanek K. Chimerism of the transplanted heart // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, № 1. – P. 5-15.
41. Quaini F., Cigola E., Lagrasta C. et al. End-stage cardiac failure in humans is coupled with the induction of proliferating cell nuclear antigen in ventricular myocytes // Circ. Res. – 1994. – Vol. 75. – P. 1050-1063.
42. Reiss K., Cheng W., Ferber A. et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in the heart is coupled with myocyte proliferation in transgenic mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996. – Vol. 93, № 16. – P. 8630-8635.
43. Reiss K., Kaistura J., Zhang X. et al. Acute myocardial infarction leads to upregulation of the IGF, autocrine system, DNA replication, and nuclear mitotic division in the remaining viable cardiac myocytes // Exp. Cell Res. – 1994. – Vol. 213, № 2. – P. 463-472.
44. Reiss K., Meggs L.G., Li P. et al. Upregulation of IGF1 – receptor and late growth related genes in ventricular myocytes acutely after infarction in rats // J. Coll. Physiology. – 1994. – Vol. 158. – P. 160-168.
45. Rodrigner M., Lucchesi B.R., Schaper J. Apoptosis in myocardial infarction // Ann. Medicine. – 2002. – Vol. 34. – P. 470-479.
46. Scholzen T., Gerders J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown // J. Coll. Physiology. – 2000. – Vol. 182. – P. 311-322.
47. Soonpaa M.H., Cielak L.J. Assessment of cardiomyocyte DNA synthesis during hypertrophy in adult mice // Amer. J. Physiology. – 1994. – Vol. 266. – P. 1439-1445.
48. Taylor D.A., Hruban R., Rodriguer E.R. et al. Cardiac chimerism as a mechanism for self repair: does it happen and if so to what degree? // Circulation, 2002. – Vol. 106, № 1. – P. 2-4.
49. The biology of cell reproduction / Ed. R. Baserga. – London: Harvard Univ. Press, 1995. – 452 p.

Поступила 18.02.2005 г.

Apoptosis and myocardial infarction: a role of the stem cells in cardiac muscle regeneration

O.B. Dynnik, V.M. Zales'kiy

The review presents contemporary data on myocardial regeneration and the regulation of cardiac cell proliferation in mammals and man. Recent data suggest that bone marrow progenitor cells are a valuable source of adult stem cells and have the capacity to transdifferentiate into the cardiomyocytes. It has also been found that local implantation of these cells in round scar tissue, intracoronary and intravenous infusion stimulate cardiac muscle repair and neovascularisation after myocardial infarction.