

Предупреждение постинфарктного ремоделирования сердца после использования бесклеточного биоматериала в эксперименте

Афанасьев С. А.¹, Кондратьева Д. С.¹, Усов В. Ю.¹, Лебедева А. И.², Муслимов С. А.², Попов С. В.¹

Цель. Оценить влияние бесклеточного аллогенного биоматериала (БАБ) на постинфарктное ремоделирование миокарда в эксперименте.

Материал и методы. Контрольным крысам линии Вистар перевязывали левую нисходящую коронарную артерию с целью моделирования постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), опытным животным одновременно с коронарно-окклюзией интрамиокардиально вводили БАБ. Формирование ПИКС происходило в течение 45 сут. после моделирования инфаркта миокарда. У крыс оценивали толерантность к физической нагрузке до и после воздействий. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца крыс выполнялась на 7, 14 и 45 сут. после моделирования инфаркта миокарда. Постинфарктное ремоделирование сердца крыс оценивали при помощи морфометрических методов исследования.

Результаты. МРТ исследование показало, что на 7 сут. сердца крыс обеих групп имели участки поврежденного миокарда. Однако уже на 14 сут. объем поврежденного миокарда у крыс с инъекцией БАБ был в 2 раза меньше, чем у особей с ПИКС, а к 45 сут. эта разница увеличилась в 3,5 раза. Прирост конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка животных контрольной группы к 45 сут. составил 30%, тогда как у крыс опытной группы этот показатель составлял 8% от исходных значений. Толерантность к физической нагрузке у крыс обеих групп после формирования ПИКС была ниже, чем при исходном состоянии. При этом у животных с инъекцией БАБ устойчивость к физической нагрузке была значимо выше, чем у крыс контрольной группы. Результаты морфометрических исследований сердца крыс показали, что в контрольной группе было значительно больше животных с морфологически видимым инфарктом и аневризмой левого желудочка, чем в опытной группе. Кроме того, для животных контрольной группы было характерно статистически значимо более высокое значение индекса — масса сердца/масса тела.

Заключение. На основании полученных результатов можно считать, что интрамиокардиальные инъекции бесклеточного аллогенного биоматериала, изготовленного по технологии Аллоплант®, выполненные сразу после моделирования экспериментального инфаркта, не только создают условия для стимуляции регенеративных процессов в миокарде, но и обеспечивают предупреждение постинфарктного ремоделирования сердца.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, ремоделирование сердца крысы, бесклеточный аллогенный биоматериал, толерантность к физической нагрузке, конечный диастолический объем, объем поврежденного миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ² ФГБУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России, Уфа, Россия.

Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, рук. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Кондратьева Д. С.* — н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-4004-2497, Усов В. Ю. — зав. отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7352-6068, Лебедева А. И. — н.с. лаборатории морфологии, ORCID: 0000-0002-9170-2600, Муслимов С. А. — зав. лаборатории морфологии, ORCID: 0000-0002-9076-0251, Попов С. В. — акад. РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dina@cardio-tomsk.ru

БАБ — бесклеточный аллогенный биоматериал, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Рукопись получена 21.12.2018

Рецензия получена 02.02.2019

Принята к публикации 11.02.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):63–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-63-67>

Prevention of post-infarction cardiac remodeling after using the non-cellular biomaterial in the experiment

Afanasiev S. A.¹, Kondratyeva D. S.¹, Usov V. Yu.¹, Lebedeva A. I.², Muslimov S. A.², Popov S. V.¹

Aim. To assess the effect of non-cellular allogenic material (NAM) on post-infarction myocardial remodeling in the experiment.

Material and methods. We ligated left descending coronary artery of control Han Wistar rats in order to simulate post-infarction cardiosclerosis (PICS), and NAM was intramyocardially administered to the experimental animals at the same time as the coronary occlusion. The formation of PICS occurred within 45 days after myocardial infarction modeling. Exercise tolerance was assessed in rats before and after exposure. Magnetic resonance imaging (MRI) of the rat heart was performed on 7th, 14th, and 45th days after myocardial infarction modeling. Post-infarction remodeling of rat heart was assessed using morphometric research methods.

Results. An MRI study showed that on 7th day hearts of the rats of both groups had areas of damaged myocardium. However, on 14th day the area of damaged myocardium in rats with injection of NAM was 2 times less than in individuals with PICS, and on 45 day this difference increased 3.5 times. The increase in end-diastolic volume (EDV) of the left ventricle of control animals on 45 day amounted to 30%, whereas in rats of the experimental group, this figure was 8% of the initial values. Exercise tolerance in rats of both groups after the formation of PICS was

lower than in the initial state. At the same time, in animals with injection of NAM, resistance to exercise was significantly higher than in rats of the control group. The results of morphometric studies of the heart showed that in the control group there were significantly more animals with morphologically visible infarction and left ventricular aneurysm than in the experimental group. In addition, animals of the control group were characterized by a statistically significantly higher value of heart mass/body weight ratio.

Conclusion. Based on the results obtained, it can be considered that intramyocardial injections of non-cellular allogenic biomaterial manufactured according to the Alloplant® technology create conditions for stimulating the regenerative processes in the myocardium and also prevent post-infarction heart remodeling.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):63–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-63-67>

Key words: post-infarction cardiosclerosis, remodeling of the rat heart, non-cellular allogenic biomaterial, exercise tolerance, end-diastolic volume, volume of damaged myocardium.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The work was performed in the framework of fundamental research № AAAA-A15-115123110026-3 of the Research Institute of Cardiology of Tomsk National Research Medical Center.

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

²All-Russia Eye and Plastic Surgery Center, Ufa, Russia.

Afanasyev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998, Kondratyeva D. S. ORCID: 0000-0002-4004-2497, Usov V. Yu. ORCID: 0000-0002-7352-6068, Lebedeva A. I. ORCID: 0000-0002-9170-2600, Muslimov S. A. ORCID: 0000-0002-9076-0251, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

Received: 21.12.2018 **Revision Received:** 02.02.2019 **Accepted:** 11.02.2019

Хорошо известно, что инфаркт миокарда неизбежно сопровождается некрозом части сердечной мышцы, попавшей в область ишемического поражения. Погибшие кардиомиоциты замещаются соединительной тканью, а на месте поражения формируется или рубец, или аневризма [1]. Среди исследователей нет единого мнения о возможности добиться регрессии избыточной соединительной ткани с помощью медикаментозной терапии [2, 3]. В настоящее время наиболее действенным подходом в лечении пациентов, перенёвших инфаркт, остаётся назначение препаратов, которые в условиях развивающегося постинфарктного ремоделирования сердца способствуют поддержанию функциональной состоятельности сохранного миокарда и тем самым сдерживают прогрессирование сердечной недостаточности [4–7]. Появляются сообщения, что такая терапия может способствовать сохранению пула резидентных клеток миокарда [8]. Эффективное восполнение безвозвратно потерянных кардиомиоцитов в перспективе будет возможно благодаря клеточным технологиям [9, 10]. Это может существенно изменить тактику лечения и отдалённый прогноз у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда. Однако уже сейчас регенерацию пораженных тканей можно значительно улучшить, используя бесклеточные биологические материалы (БАБ). Такие материалы разрешены к клиническому применению и производятся как в США, странах Евросоюза (“DermaMatrix”, “AlloDerm” и “Hyalomatrix”), так и в России (“Биоматрикс”, “Лиопласт-С[®]” и “Алло-

плант[®]). Нами в условиях эксперимента было показано, что интрамиокардиальные инъекции диспергированной формы БАБ, выполненные сразу после моделирования инфаркта миокарда, позволяют сохранить контрактильную функцию сердечной мышцы [11]. Установлено, что в миокарде продукты резорбции диспергированного биоматериала влияют на процесс клеточной инфильтрации и активность матричных металлопротеиназ в очаге поражения, а в конечном итоге ограничивают рубцовое перерождение сердечной мышцы [12, 13].

Целью настоящего исследования было оценить влияние БАБ на постинфарктное ремоделирование миокарда в эксперименте.

Материал и методы

Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. При проведении исследований авторы руководствовались “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных” (Приказ Министерства Здравоохранения СССР № 755 от 12 августа 1977г). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В работу включили 2 группы животных (контрольную и опытную) по 10 особей в каждой. Всем животным моделировали постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). С этой целью животным, находящимся под общим наркозом (раствор золетила в дозе 1 мг/кг, внутримышечно), выполняли левостороннюю торакотомию и накладывали лигатуру в верхней трети левой нисходящей коронарной артерии. Через 45 сут. после такого воздействия у крыс формировался ПИКС [2, 14]. Животным опытной группы сразу после перевязки артерии в стенку левого желудочка в бассейн лигированной коронарной артерии выполняли 6 инъекций суспензии раствора БАБ “Аллоплант[®]”. Каждая инъекция содержала 0,5 мг БАБ и по объёму не превышала 10 мкл. В исследовании применяли БАБ в диспергированной форме (размер частиц 50–80 мкм). БАБ изготовлен в ФГБУ “Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ” город Уфа по технологии Аллоплант[®] из сухожилий крыс. Суспензию БАБ в стерильном физиологическом растворе готовили непосредственно перед применением.

Все животные перед включением в эксперимент были охарактеризованы по их толерантности к физической нагрузке [15]. Кроме этого, животным выпол-

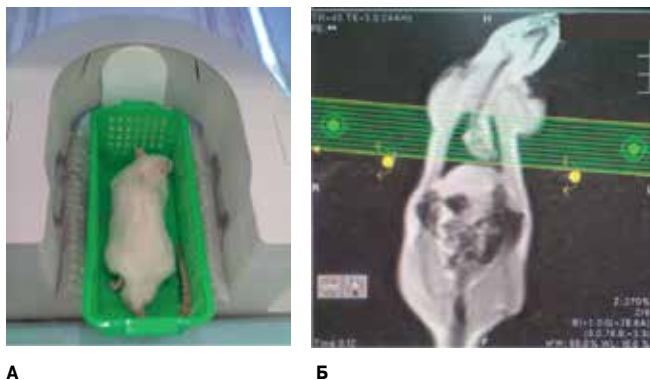


Рис. 1 (А, Б). Выполнение МР-томографии сердца крысы.

Примечание: **А** — Расположение крысы в квадратурной катушке для исследований головы и шеи (наркотизированные животные находились в немагнитной свободно вентилируемой лежанке в положении на животе, так, чтобы сердце находилось в изоцентре магнитного поля томографа). **Б** — Расположение аксиальных томосрезов МР-томограмм сердца крысы при МРТ исследовании.

Таблица 1

Параметры сердца крыс по результатам МРТ исследования

Показатель	Группы животных							
	Контроль (ПИРС)				Основная (ПИРС + БАБ)			
	Исх.	7 сут.	14 сут.	45 сут.	Исх.	7 сут.	14 сут.	45 сут.
ОПМ, (мм ³)	0	96±7,5	164±8,6	156±9,1	0	86±7	79±5,7*	45±3,9*
КДО, (мм ³)	228±11,5	230±13,1	243±14,2	295±15,1*	228±7	239±12,3	242±11,2	247±13,1

Примечание: * — статистически значимое ($p < 0,05$) различие с исходными показателями, # — статистически значимое ($p < 0,05$) различие с группой ПИРС.

Сокращения: ОПМ — объем поврежденного миокарда, ПИРС — постинфарктное ремоделирование сердца, БАБ — бесклеточный аллогенный биоматериал, КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, Исх. — исходные показатели.

нили магнито-резонансную томографию (МРТ) сердца до перевязки коронарной артерии. Повторные МРТ исследования сердца выполняли на 7, 14 и 45 сут. после моделирования инфаркта миокарда. Эти исследования (рис. 1) проводили на томографе Titan Vantage компании Toshiba Medical (Голландия) с использованием квадратурной катушки для исследования головы и шеи. Измерения проводили в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях при толщине среза 2–2,5 мм.

После 45 сут. животных повторно оценивали на толерантность к физической нагрузке и выводили из эксперимента. Сердца животных иссекали и подвергали морфометрии [16].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. При соответствии полученных показателей нормальному распределению данные представлены как средняя и стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Для сравнения количественных параметров использовали t-критерий Стьюдента. В случае несоответствия данных нормальному распределению результаты представлены как медиана и процентиля — Me (25%; 75%). Сравнение качественных признаков между группами проводили при помощи критерия χ^2 . Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

За 45 сут. наблюдения за животными обеих групп после перевязки коронарной артерии был отмечен 1 случай гибели животных в контрольной группе в первые сутки.

В таблице 1 представлены результаты МРТ обследования сердец крыс обеих групп на разных сроках после перевязки коронарной артерии.

Сердца животных контрольной группы к 7 сут. после оказанного воздействия имели явные признаки постинфарктного ремоделирования. На томографических срезах сердец крыс этой группы имелись участки поврежденного миокарда. На более поздних сроках наблюдения объем повреждения миокарда увеличился. У животных опытной группы динамика развития ремоделирования миокарда была принципиально иной. Так, на 7 сут. у крыс опытной группы

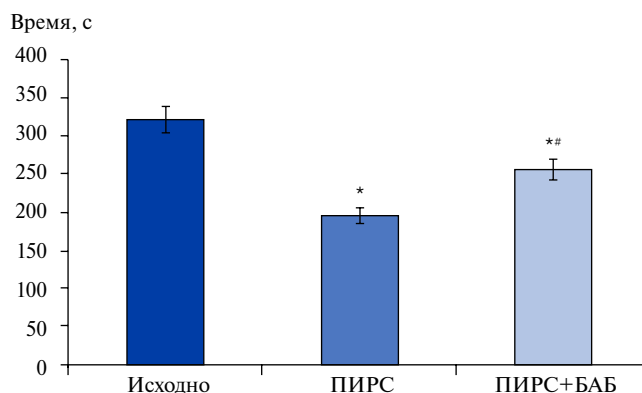


Рис. 2. Толерантность крыс к физической нагрузке

Примечание: * — $p < 0,05$ статистически значимое различие с исходным состоянием, # — $p < 0,05$ статистически значимое различие с группой ПИРС.

Сокращения: ПИРС (группа контроля) — постинфарктное ремоделирование сердца, БАБ — бесклеточный аллогенный биоматериал.

уверенно выявлялись участки поврежденного миокарда и при этом объем повреждения был практически аналогичен значениям контрольной группы. Однако на более поздних сроках объем поврежденного миокарда у животных опытной группы не увеличивался, а снижался и к 45 сут. объем поврежденного миокарда оказался меньше почти в 2 раза относительно 7-х сут. ($p < 0,05$).

У крыс рассматриваемых групп по-разному развивались изменения и конечного диастолического объема (КДО). В контрольной группе на 7 и 14 сут. отмечалось незначительное, но нарастающее увеличение КДО. Однако уже к 45 сут. прирост значений этого показателя составил 30% и стал статистически значимым ($p < 0,05$). Напротив, у крыс опытной группы, хотя и было отмечено увеличение КДО, но даже к 45 сут. наблюдения его прирост составил только 8% от исходных значений. Такое изменение было существенно менее значимым, чем в группе контрольных животных ($p < 0,05$).

По прошествии 45 сут. после перевязки коронарной артерии у всех крыс была проведена повторная оценка их толерантности к физической нагрузке. Результаты этого исследования представлены на рис. 2. Видно, что крысы и контрольной, и опытной групп показали статистически значимо ($p < 0,05$) меньшую

Таблица 2

Параметры сердца крыс по результатам морфометрических исследований через 45 сут. после воздействия

Показатель	Группы животных	
	Контроль (ПИРС)	Основная (ПИРС + БАБ)
Инфаркт (n/%)	10/100	4/40*
Площадь зоны рубца (%)	63 (50; 70)	45 (40; 56)*
Аневризма (n/%)	8/80	0/0*
Масса сердца/масса тела (мг/гх10 ⁻³)	4,6±0,18	3,04±0,25*

Примечание: * — статистически значимое ($p < 0,05$) различие с группой контроля.

Сокращения: ПИРС — постинфарктное ремоделирование сердца, БАБ — бесклеточный аллогенный биоматериал.

толерантность к физической нагрузке по сравнению со своими исходными показателями. В то же время при сравнительном анализе этих групп толерантность к физической нагрузке у крыс опытной группы была статистически значимо выше, чем в контроле.

В таблице 2 представлены результаты морфометрических исследований сердца крыс после их вывода из эксперимента. Оказалось, что в контрольной группе было значительно больше животных с морфологически видимым инфарктом и аневризмой левого желудочка. В дополнение к этому, для животных контрольной группы было характерно статистически значимо ($p < 0,05$) более высокое значение индекса — масса сердца/масса тела.

Обсуждение

Используемое в эксперименте наложение лигатуры на коронарную артерию позволяет получить практически полную картину острого инфаркта миокарда и спровоцировать развитие ПИКС [2, 14]. Можно ожидать, что кардиопротекторные воздействия, направленные на стимуляцию эндогенных регенеративных факторов и механизмов, будут не способны устранить первичное повреждение, вызванное самим фактом перевязки коронарной артерии. Однако есть возможность отследить, как они проявляются в процессе развития постинфарктного ремоделирования сердца. Действительно, полученные нами данные свидетельствуют, что к 7 сут. состояние сердца животных по данным прижизненных МРТ исследований и в опытной, и в контрольной группах практически не различались. При этом имелись очевидные признаки повреждения сердечной мышцы, которые способны привести к функциональной дисфункции сердца как органа. Такой результат хорошо согласуется с данными ранее проведенных исследований о том, что в этот период происходит отёк и деструкция сердечной мышцы, интенсивная воспалительно-клеточная инфильтрация в бассейне окклюзии коронарной артерии [13, 17]. Эти изменения были типичны для миокарда, подвергнувшегося ишемическому поражению, и указывали на начавшийся колликативный некроз. Однако

интенсивность дальнейшего вовлечения в этот процесс миокарда, находящегося в пограничной перинфарктной зоне, очевидно, зависит от реализации протекторного и регенеративного потенциала миокарда. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в сердцах животных, которым интрамиокардиально вводили суспензию БАБ, в постинфарктный период не происходило увеличения объёма поражённого миокарда. Это вполне согласуется с данными о том, что на фоне применения БАБ удается эффективно предотвратить формирование постинфарктного фиброза [13]. Согласно нашим ранее опубликованным данным, такой результат обусловлен тем, что продукты биodeградации децеллюляризованного аллогенного биоматериала способны через систему мононуклеарных фагоцитов регулировать дисбаланс системы “протеолиз-антипротеолиз”, а также стимулируют кардиомиогенез и ангиогенез [12, 17]. БАБ-индуцированные макрофаги секретируют ингибитор протеиназ TIMP-2 в отличие от контрольной группы, в которой превалирует MMP-9 [12]. Помимо этого, продукты биodeградации БАБ являются хемоаттрактантом стволовых клеток, дифференциация которых в тканеспецифичном направлении осуществляется на фоне ингибирования фиброза и соответствующих условий микроокружения [18, 19].

Результаты настоящего исследования дают основание говорить о том, что влияние БАБ на эндогенные механизмы регенерации является эффективным и функционально значимым. Действительно, по нашим данным сердца крыс с интрамиокардиальными инъекциями БАБ характеризовались статистически значимо меньшим увеличением конечного диастолического объёма левого желудочка (табл. 1), а сами животные сохраняли большую ($p < 0,05$) толерантность к физической нагрузке (рис. 2). Результаты морфометрии сердец крыс, проведённой после вывода животных из эксперимента, практически совпали с нашими ранее опубликованными данными [11]. Это обстоятельство дает основание уверенно экстраполировать результаты лучшей функциональной состоятельности изолированных фрагментов

сердечной мышцы крыс, которым выполнили окклюзию коронарной артерии в сочетании с интрамиокардиальной инъекцией БАБ, с данными полученными в настоящем исследовании.

Заключение

На основании полученных данных можно считать, что однократные интрамиокардиальные инъекции БАБ, изготовленного по технологии Аллоплант[®], выполненные сразу после моделирования экспериментального инфаркта, не только создают условия для стимуляции регенеративных процессов в мио-

карде, но и обеспечивают предупреждение постинфарктного ремоделирования сердца. Полученные результаты могут быть использованы при создании новых биомедицинских технологий предупреждения постинфарктного ремоделирования сердца.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3 института.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
- Afanashev SA, Nevдах AE, Rogovskaya YuV, Repin AN. Characteristics of the cardiac muscle in the conditions of the developed postinfarction cardiosclerosis in the experiment. *Experimental and clinical pharmacology*. 2013;76(9):19-21. (In Russ.) Афана́сьев С.А., Невдах А.Е., Роговская Ю.В., Репин А.Н. Характеристики сердечной мышцы в условиях развившегося постинфарктного кардиосклероза в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(9):19-21.
- Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J, et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(9):859-67. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.080
- Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:2579832. doi:10.1155/2016/2579832.
- Ganyukov VI, Tarasov RS, Neverova YuN, et al. Long-term results of various approaches to revascularization in acute coronary syndrome without elevation of the ST segment and multiple coronary atherosclerosis. *Therapeutic archive*. 2017;89(4):29-34. (In Russ.) Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Неверова Ю. Н. и др. Отдаленные результаты различных подходов к ревазуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и множественном коронарном атеросклерозе. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):29-34. doi:10.17116/terarkh201789429-34.
- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations of VNOK and OSSN for the diagnosis and treatment of CHF (third review). *Heart failure journal*. 2010;11(1):3-62. (In Russ.) Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др., Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал сердечная недостаточность*. 2010;11(1):3-62.
- Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Batyraliev TA et al. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients after acute myocardial infarction. *Kardiologiya* 2008;48(11):64-8. (In Russ.) Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. и др. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. *Кардиология* 2008;48(11):64-8.
- Wen Z, Mai Z, Chen Y et al. Angiotensin II receptor blocker reverses heart failure by attenuating local oxidative stress and preserving resident stem cells in rats with myocardial infarction. *Am J Transl Res*. 2018;10(8):2387-401.
- Boldyreva MA, Zubkova ES, Beloglazova IB et al. Improving the effectiveness of therapeutic angiogenesis with a combination of gene and cell therapy. *Technologies of living systems*. 2016;13(8):43-54. (In Russ.) Болдырева М.А., Зубкова Е.С., Белоглазова И.Б. и др. Повышение эффективности терапевтического ангиогенеза при сочетании генной и клеточной терапии. *Технологии живых систем*. 2016;13(8):43-54.
- Kochegura TN, Efimenko AYU, Akopyan ZhA, Parfenova EE. Cellular Therapy for Heart Failure: Clinical Experience, Problems and Perspectives. *Cell transplantation and tissue engineering*. 2010;5(2):11-8. (In Russ.) Кочегура Т.Н., Ефименко А.Ю., Акопян Ж.А., Парфенова Е.Е. Клеточная терапия сердечной недостаточности: клинический опыт, проблемы и перспективы. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2010;5(2):11-8.
- Afanashev SA, Kondratieva DS, Lebedeva AI, et al. The functional state of the myocardium after the use of allogeneic cell-free material to stimulate its regenerative capacity in experimental heart attack. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(3):56-60. (In Russ.) Афана́сьев С.А., Кондратьева Д.С., Лебедева А.И. и др. Функциональное состояние миокарда после использования аллогенного бесклеточного материала для стимуляции его регенеративных возможностей при экспериментальном инфаркте. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(3):56-60. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-71-75.
- Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, et al. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in the ischemic myocardium after the use of allogeneic biomaterial. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(7):73-9. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемизированном миокарде после применения аллогенного биоматериала. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(7):73-9. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-73-79.
- Musina LA, Muslimov SA, Shangina OP, et al. Stimulation of myocardial regeneration by allogeneic biomaterial. *Scientific notes of SPbGMU them. academica I. P. Pavlova*. 2011;XVIII(2):94-5. (In Russ.) Мусина Л. А., Муслимов С. А., Шангина О. Р. и др. Стимуляция регенерации миокарда аллогенным биоматериалом. *Ученые записки СПбГМУ им. академика И. П. Павлова*. 2011;XVIII(2):94-5.
- Gomez AM, Guatimosim S, Dilly KW, et al. Heart failure after myocardial infarction: altered excitation-contraction coupling. *Circulation*. 2001;104(6):688-93.
- Karkishchenko VN, Kapanadze GD, Dengina SE, Stankova NV. Development of methods for assessing the physical endurance of small laboratory animals for the study of adaptogenic activity of certain drugs. *Biomedicine*. 2011;1:72-4. (In Russ.) Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Денгина С.Е., Станкова Н.В. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов. *Биомедицина*. 2011;1:72-4.
- Usacheva MA, Popkova EV, Smirnova EA. Adaptation of the cardiovascular system to post-infarction cardiosclerosis in rats with different congenital myocardial adrenoactivity. *Bull Exp Biol Med* 2007;144(12):624-8. (In Russ.) Усачева М.А., Попкова Е.В., Смирнова Е.А. и др. Адаптация сердечно-сосудистой системы к постинфарктному кардиосклерозу у крыс с разной врожденной адренореактивностью миокарда. *Бюл. exper. биол*. 2007;144(12):624-628.
- Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, et al. Experimental cardiomyogenesis under conditions of using various doses of allogeneic biomaterial. *Bull Exp Biol Med* 2018;165(6):753-7. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Экспериментальный кардиомиогенез в условиях применения различных доз аллогенного биоматериала. *Бюлл. эксперим. биол. и мед* 2018;165(6):753-7.
- Lebedeva AI. Allogenic spongy biomaterial — inhibitor of fibrosis of damaged skeletal muscle tissue. *Russ Biotherap J*. 2014;4(13):37-44. (In Russ.) Лебедева А. И. Аллогенный губчатый биоматериал — ингибитор фиброза поврежденной скелетной мышечной ткани. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014;4(13):37-44.
- Lebedeva AI, Muslimov SA, Musina LA. Morphological aspects of the regenerative potential of ischemic damaged myocardium, after the use of allogenic biomaterial. *Biomedicine*. 2016;2:32-44. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Морфологические аспекты регенеративного потенциала ишемически поврежденного миокарда, после применения аллогенного биоматериала. *Биомедицина*. 2016;2:32-44.