

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2026.2.54>

С. А. Алексеев<sup>1</sup>, Н. А. Роговой<sup>1</sup>, И. П. Жаворонок<sup>2</sup>, С. В. Маньковская<sup>2</sup>,  
Т. А. Филипович<sup>2</sup>, Е. В. Федорова<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
ГНУ «Институт физиологии НАН РБ», Минск<sup>2</sup>

В работе изучена динамика клеточных предикторов неоваскулогенеза ( $\alpha$ -SMA гладкомышечного актина, СД 31 – позитивных капилляров, экспрессия VEGFR-1) после местного введения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) при экспериментальной критической ишемии нижних конечностей (КИНК).

Проведены экспериментальные исследования на 55 крысах, у которых моделировали клиническую ишемию нижних конечностей (КИНК), разделенных на 5 групп: группа 1 ( $n = 6$ ) – интактные животные; группа 2 ( $n = 13$ ) – животные с созданной односторонней КИНК; группа 3 ( $n = 12$ ) – животные с лечением КИНК пентоксифиллином; группа 4 ( $n = 12$ ) – животные с лечением алпростадилем; группа 5 ( $n = 12$ ) – животные с лечением КИНК МСК ЖТ. На 14-е; 28-е; 60-е сутки эксперимента выполнялся забор биологического материала с морфологической, иммуногистохимической и морфометрической оценкой неоваскулогенеза тканей пораженной конечности. Достоверно установлено увеличение экспрессии  $\alpha$ -SMA, СД 31-позитивных неокапилляров в скелетных мышцах и VEGFR-1 в эндотелиоцитах после применения МСК и на 28–60-е сутки лечения КИНК по сравнению с пентоксифиллином и алпростадилем. Подтверждена возможность оценки неоваскулогенеза посредством установленных морфометрических и иммуногистохимических показателей в условиях КИНК.

**Ключевые слова:** критическая ишемия нижних конечностей, мезенхимальные стволовые клетки, предикторы неоваскулогенеза, иммуногистохимия, морфометрия.

S. A. Alekseev<sup>1</sup>, N. A. Rogovoy<sup>1</sup>, I. P. Zhavoronok<sup>2</sup>, S. V. Mankovskaya<sup>2</sup>,  
T. A. Filipovich<sup>2</sup>, E. V. Fedorova<sup>2</sup>

## EVALUATION OF NEOVASCULARIZATION IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL CRITICAL ISCHEMIA WITH MESENCHYMAL STEM CELLS

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus<sup>1</sup>  
Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus,  
Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

The dynamics of cellular predictors of non-musculogenesis ( $\alpha$ -SMA smooth muscle actin, DM 31-positive capillaries, VEGFR-1 expression) after local administration of adipose tissue mesenchymal stem cells (MSCS) in experimental critical lower limb ischemia (KINK) was studied.

Experimental studies were conducted on 55 rats in which clinical ischemia of the lower extremities (KINK) was simulated, divided into 5 groups: group 1 ( $n = 6$ ) – intact animals; group 2 ( $n = 13$ ) – animals with unilateral KINK; group 3 ( $n = 12$ ) – animals with KINK treatment pentoxifylline; group 4 ( $n = 12$ ) – animals treated with alprostadil; group 5 ( $n = 12$ ) animals treated with KINK MSC VT. On the 14th; 28th; On the 60th day of the experiment, biological material was collected with morphological, immunohistochemical and morphometric assessment of the neovasculogenesis of the tissues of the affected limb. There was a significant increase in the expression of  $\alpha$ -SMA, DM31-positive neocapillaries in skeletal muscles and VEGFR-1 in endotheliocytes after the use of MSC and on the 28th–60th day of KINK treatment compared with pentoxifylline and alprostadil. The possibility of assessing neovasculogenesis by means of established morphometric and immunohistochemical parameters under KINK conditions has been confirmed.

**Key words:** critical lower limb ischemia, mesenchymal stem cells, predictors of neovasculogenesis, immunohistochemistry, morphometry.

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей, сопровождающихся развитием хронической артериальной недостаточности (ХАН). В 25–30 % ХАН появляется через 3–5 лет от начала первых клинических проявлений и приводит к КИНК [1]. Именно с появлением КИНК связано 10–20 новых случаев ампутаций на 100 000 взрослого населения в год [2]. Только в Республике Беларусь ежегодно регистрируют около 12 000 новых случаев КИНК [3]. Среди облитерирующих заболеваний артерий (ОЗА) 80–90 % приходится на облитерирующей атеросклероз, 10–20 % – суммарно – на облитерирующий тромбангиит, неспецифический аорто-артериит и диабетическую микроангиопатию. Поражение бедренно-подколенного сегмента при развитии ХАН определяется в 50–55 % случаев, аорто-подвздошного сегмента в 25–30 % случаев, поражение берцовых артерий в 12–20 % случаев [3]. Золотым стандартом лечения ОЗА при присоединении КИНК являются реконструкция и восстановление артериального притока, выполняемые путем как традиционных операций, так и видеорентгеноваскулярных или гибридных вмешательств [4]. При отсутствии технических и анатомо-функциональных возможностей у 20–40 % пациентов с КИНК прибегают к операциям, направленным на непрямую реваскуляризацию. Вместе с тем такие вмешательства имеют непродолжительный эффект и высокий процент неудовлетворительных результатов [5]. В последнее десятилетие альтернативой данным операциям является применение клеточных технологий, обеспечивающих отдельные механизмы реваскуляризации микрососудистого русла, паракринные эффекты, синтез проангиогенных клеточных факторов [6]. К наиболее клинически значимым вариантам клеточной терапии, применяемой при КИНК, относят введение: рекомбинантных генно-инженерных препаратов, состоящих из плазмид ДНК, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [7, 8], а также плазмы, обогащенной тромбоцитарными и другими ростковыми факторами, и мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [9].

Для оценки эффективности МСК при КИНК в абсолютном большинстве случаев прибегают к ультразвуковой дуплексной доплерографии с определением лодыжечно-плечевого индекса; к тредмил-тесту – для выявления минимальной и максимальной дистанции безболевой ходьбы; а также чрескожной оксиметрии, реже – к однофотонной эмиссионной КТ-ангиографии нижних конечностей либо МРТ-ангиографии, при проведении которой используются цифровые сосудистые программы [10]. Вместе с тем только в единичных

публикациях для оценки неоваскулогенеза после использования МСК была применена морфометрическая характеристика вновь образованных капилляров в тканях мышц или экспрессия VEGF и других клеточных факторов с учетом появления к ним специфических рецепторов [11, 12].

**Цель исследования:** изучение динамики клеточных предикторов неоваскулогенеза ( $\alpha$ -SMA, CD31-позитивные капилляры, экспрессия VEGFR-1) после лечения мезенхимальными стволовыми клетками из жировой ткани (МСК ЖТ) и стандартными препаратами при развитии экспериментальной клинической ишемии нижних конечностей (КИНК).

### Материалы и методы

Проведены экспериментальные исследования на 55 крысах-самках Wistar массой 250–280 г, содержащихся в условиях конвенционного вивария Института физиологии НАН Беларуси. Эксперименты выполнены в соответствии с международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных («Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей», Страсбург, 1986; 1998) под общим наркозом тиопенталом натрия из расчета 50 мл/кг. КИНК на правой задней лапе создавали путем удаления участка выделенной правой бедренной артерии до 2 см и перевязанной между двумя лигатурами на уровне огибающей подвздошной артерии до подколенной и подкожной бифуркации.

Сформировано 5 групп животных: 1-я ( $n = 6$ ) – интактные; 2-я ( $n = 13$ ) с односторонней (правосторонней) КИНК; 3-я ( $n = 12$ ) – лечение КИНК на 14-е сутки путем внутривенного введения пентоксифиллина (ПТФ) в дозе 24 мг/кг; 4-я ( $n = 12$ ) – лечение КИНК на 14-е сутки путем внутривенного введения алпростадилла (АПЛ) в дозе 2,4 мкг/кг; 5-я ( $n = 12$ ) – лечение КИНК путем внутримышечной аллогенной трансплантации МСК ЖТ в дозе  $10^6$  клеток/кг массы тела. Животных на 14-е; 28-е; 60-е сутки выводили из эксперимента путем внутривенного введения тиопентала натрия в дозе 100 мг/кг и выполняли забор биопсийного материала из мышц бедра и голени дистальнее места пересечения артерии. Фрагменты тканей фиксировали в нейтральном забуференном формалине с последующей вакуумной проводкой и изготовлением парафиновых срезов толщиной 4 мкм с помощью ротационного микротомы СИТ 506 (SLEF Medical, Германия). Для выполнения иммуногистохимического исследования (ИГХ) срезы депарафинировали и гидратировали в спиртах нисходящей

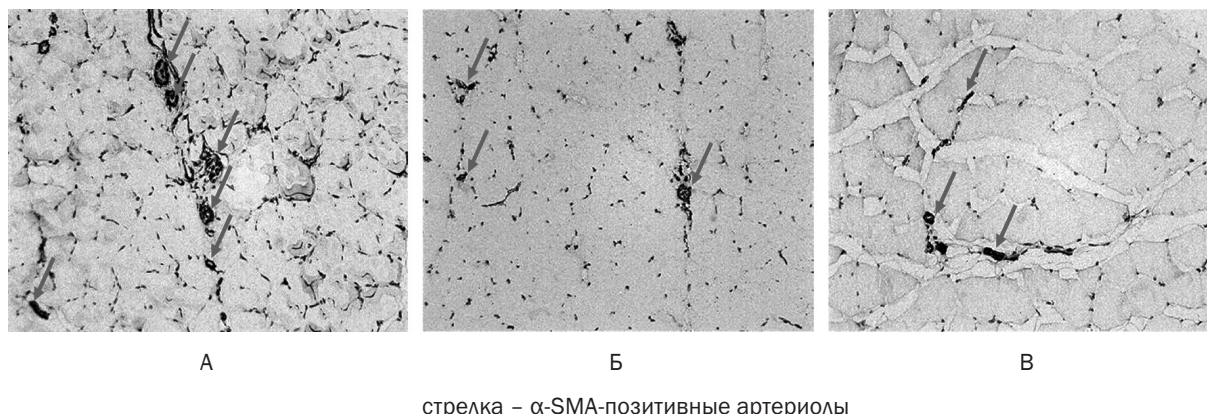


Рис. 1. Микрофотографии срезов скелетных мышц крыс, окрашенных на маркер  $\alpha$ -SMA, после моделирования ишемии нижних конечностей с последующей ее коррекцией на 28-е сутки наблюдения (ИГХ-реакция, увеличение  $\times 200$ ) с помощью МСК (А), ПТФ (Б), АПЛ (В)

концентрации и ксилолах. Блокировали эндогенную пероксидазную активность с помощью «Peroxide Blook» в течении 10 минут, проводили демаскировку антигенов в центральном буферном растворе при pH 6,0 (ps0007 «Pd thnSitu Bio technologies, США»). В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела (МКАТ) к гладкомышечному  $\alpha$ -актину ( $\alpha$ -SMA) (Z 2066 MS, «Zeba Corporation», США) в разведении 1:200; МКАТ к клеткам эндотелия кровеносных сосудов CD31 (Z 2725 RS, «Zeba Corporation», США) в разведении 1:100, поликлональные антитела к рецептору сосудистого эндотелиального фактора роста 1 типа (VEGFR-1) (E-AB-65963 «Elabscience», Китай) в разведении 1:400. Для визуализации ИГХ реакции использовалась система детекции с применением набора «Z-Step plus Poly-HRP» (E-IR-R217 «Elabscience», Китай). В роли хроматогена применялся 1 %-й раствор диаминобензидаина тетрагидрата. Клеточные ядра докрашивали гематоксином Гадариса в течение 1 минуты. Препараты заключали в монтирующую среду «Glasseal» («Лабико», РФ).

Количественную оценку плотности кровеносных сосудов (количество в  $1 \text{ мм}^2$ ) проводили путем подсчета  $\alpha$ -SMA-положительных артериол и CD 31-положительных капилляров в 30 полях зрения при увеличении  $\times 200$ . Для рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста первого типа определяли наличие в них экспрессии, локализацию (цитоплазма, мембрана), выраженность (выраженная, умеренная, слабая). Уровень экспрессии оценивали на основании оптической плотности окрашивания маркеров VEGFR-1 в цитоплазме клеток с помощью компьютерной программы обработки данных «Image» (1.49k, США), позволяющей выразить результат экспрессии в условных единицах (у. е.) оптической плотности.

Статистический анализ проведен с применением программных пакетов STATISTICA 10 (Stat Soft

Ink, США) и Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Для сравнения данных применялся U-тест Манна-Уитни, со сравнением средних рангов для всех групп и тест Вилкоксона для связанных выборок. Данные описательной статистики указаны в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25 % –  $Q_1$ , процентиль 75 % –  $Q_3$ ). Различия считали достоверными при 95 % пороге вероятности ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждения

Во всех исследуемых образцах скелетных мышц нижних конечностей экспериментальных животных установлена положительная реакция к маркеру  $\alpha$ -гладкомышечного актина и клеткам эндотелия кровеносных сосудов. Продукт реакции накапливался как в гладкомышечных клетках сосудов, так и в клетках фибропластического ряда. Интенсивность экспрессии антител к  $\alpha$ -SMA и маркеру CD 31 варьировалась от умеренной до выраженной.

Морфометрический анализ  $\alpha$ -SMA-позитивных сосудах мышцах крыс при КИНК к 28-м суткам эксперимента показал статистически значимое ( $p = 0,008$ ), уменьшение их плотности относительно интактных значений. Плотность мелких артерий и артериол при КИНК значительно увеличилась только введения МСК ( $p = 0,0037$ ) и алпростадилла, в то время как после использования пентоксифиллина изменений не отмечено по сравнению с животными как интактной, так и контрольной групп (рис. 1; табл. 1).

К 60-м суткам эксперимента плотность артериол с положительной реакцией к  $\alpha$ -SMA достигла показателей интактной группы. У животных с ишемией после внутримышечного введения МСК ( $p = 0,0126$ ) и после введения алпростадилла ( $p = 0,0169$ ) установлен статистически значимый прирост артериол и мелких артерий (табл. 1).

Таблица 1. Данные статистического анализа плотности артериол (кол-во в 1 мм<sup>2</sup>) в скелетных мышцах нижних конечностей крыс экспериментальных групп на 28-е и 60-е сутки наблюдений; Ме [Q1; Q3]

| № п/п | Группа животных    | Время наблюдения, сутки      |                              |
|-------|--------------------|------------------------------|------------------------------|
|       |                    | 28                           | 60                           |
| 1     | Интактные          | 19, 03<br>[11, 42; 22, 83]   | 19, 03<br>[11, 42; 22, 83]   |
| 2     | Контрольная (КИНК) | 11, 42<br>[7, 61; 19, 03]*   | 15, 22<br>[11, 42; 26, 64]   |
| 3     | КИНК + ПТФ         | 19, 03<br>[15, 22; 22, 83]#  | 20, 18<br>[15, 22; 30, 45]   |
| 4     | КИНК + АПЛ         | 26, 64<br>[22, 83; 34, 25]*# | 22, 83<br>[19, 03; 26, 64]*# |
| 5     | КИНК + МСК         | 34, 25<br>[19, 02; 45, 67]*# | 26, 64<br>[22, 83; 34, 25]*# |

Примечание: \* – наличие статистически значимых отличий относительно интактной группы ( $p < 0,05$ ); # – наличие статистически значимых отличий относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

На 28-е сутки эксперимента после создания КИНК зафиксировано статистически значимое ( $p = 0,0001$ ) снижение плотности CD 31-позитив-

ных капилляров в скелетных мышцах крыс контрольной группы по сравнению с интактными животными. После клеточной терапии МСК по сравнению с интактной группой животных и группой без лечения отмечено статистически значимое ( $p = 0,0012$ ) повышение плотности CD 31-позитивных капилляров в мышцах.

К 60-м суткам наблюдения у животных с КИНК сохранялась тенденция к уменьшению плотности иммунопозитивных капилляров с выраженной реакцией на антитела к CD 31 относительно интактной группы ( $p = 0,0046$ ). По отношению к интактной группе повышение плотности CD 31-позитивных капилляров в мышцах крыс с ишемией выявлено только после трансплантации МСК ( $p = 0,0002$ ) и введения алпростадила ( $p = 0,0065$ ).

Положительная слабовыраженная иммуногистохимическая реакция к маркеру VEGFR-1 определялась в эндотелиальных клетках сосудов в виде гомогенного цитоплазматического окрашивания в коричневый цвет и в единичных скелетных мышцах интактных животных. После моделирования ишемии к 28-м суткам в скелетных мышцах, в зонах их повреждения, наблюдали умеренную

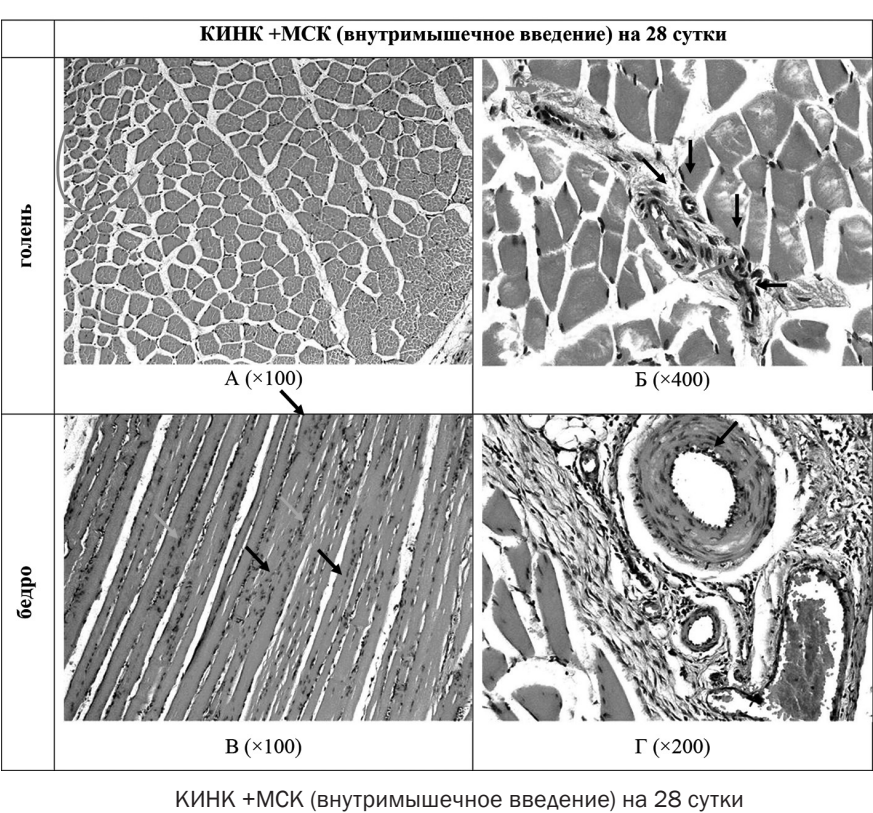


Рис. 2. Состояние мягких тканей нижних конечностей крыс в модели КИНК на 28-ые сутки при внутримышечном введении МСК (окраска гематоксилином и эозином): А – миоциты с признаками атрофии (красный овал); Б – пролиферация микрососудов (черная стрелка), гипертрофия и гиперплазия эндотелиальных клеток артериол (красная стрелка); В – регенерирующие миобласты (черная стрелка) и пролиферация клеток эндо- и перимизия (зеленая стрелка); Г – пролиферация эндотелиоцитов (зеленая стрелка), очаговый субэндотелиальный отек артериолы (черная стрелка)

экспрессию VEGFR-1-позитивных клеток с преобладанием мембранной локализации маркера. Цитоплазматическое окрашивание отмечали в единичных мышечных клетках при наличии признаков атрофии. Во всех сосудах в цитоплазме эндотелиоцитов отмечена умеренная положительная реакция к антителам к VEGFR-1. После введения пентоксифиллина при лечении КИНК выраженность экспрессии данного фактора в эндотелиоцитах и миоцитах варьировала от слабой до умеренной с преимущественно мембранной локализацией. Оптическая плотность окрашивания маркера VEGFR-1 в эндотелиоцитах статистически значимо увеличивалась по отношению к интактной группе и уменьшалась относительно значений в группе с применением МСК ( $p = 0,0001$  для всех групп исследования) (рис. 2). После введения алпростадил в эндотелиальных клетках сосудов наблюдалась умеренная экспрессия к VEGFR-1, статистически значимо превышавшая показатели животных интактной ( $p = 0,0001$ ) и контрольной ( $p = 0,0004$ ) групп. Максимально выраженная экспрессия VEGFR-1 отмечена после введения МСК на 28-е сутки с сохранением эффекта экспрессии к 60-м суткам.

Применение при КИНК лекарственного препарата пентоксифиллин, улучшающего микроциркуляцию тканей путем вазодилатации гладкомышечных эндотелиоцитов и увеличения в них содержания внутриклеточного цАМФ способствует увеличению экспрессии антител к  $\alpha$ -SMA-позитивным сосудам в мышцах экспериментальных животных к 28-м суткам после введения. После введения алпростадил к 28-м и 60-м суткам наблюдается увеличение экспрессии как  $\alpha$ -SMA, так и CD 31-позитивных капилляров в скелетных мышцах и в VEGFR-1, в эндотелиоцитах. Полученные морфологические и иммуногистохимические изменения свидетельствуют о возможности препаратов синтетических аналогов простагландинов оказывать вазопротективное действие за счет выраженного сосудорасширяющего эффекта и опосредованной пролиферации эндотелиальных клеток в условиях ишемии. Этим при начальных проявлениях КИНК может достигаться компенсаторная функция по восстановлению микроциркуляции и оксигенации. Локальное введение МСК на фоне критической ишемии тканей к 28-м и 60-м суткам обусловило максимально выраженную экспрессию гладкомышечного  $\alpha$ -актина и CD 31-позитивных сосудов во вновь образованных капиллярах, эндотелиального фактора роста 1-го типа в эндотелиоцитах за счет активации дифференцировки неокapилляров, паракринной выработки активных проангиогенных клеточных факторов и существенного противовоспалительного эффекта.

## Выводы

1. Показателями развития неоваскулогенеза в условиях нарастающей ишемии тканей является появление гладкомышечного  $\alpha$ -актина, накапливающегося в клетках гладкомышечного эндотелия и фибробластах, синтез CD 31-позитивных неокapилляров скелетных мышц и активная экспрессия VEGFR-1 в позитивных эндотелиальных клетках с преобладанием мембранной локализации.

2. Применение представленных предикторов неоваскулогенеза позволяет, наряду с объективными ангиографическими и ультразвуковыми критериями и показателями чрескожной оксиметрии, объективизировать процессы реваскуляризации тканей при применении различных методов лечения КИНК.

3. Выявленные морфометрические и иммуногистохимические критерии неоваскулогенеза подтвердили высокую эффективность местного использования МСК при экспериментальной КИНК по сравнению с введением пентоксифиллина и алпростадил.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Комплексное, лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей при многоуровневом поражении в стадии трофических осложнений / И. П. Михайлов, Б. В. Козловский, Н. Е. Кудряшова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – № 14 (6). – С. 505–511. Doi.org.10.17116/kardio.202114061505.
2. Second European Consensus Document on Chronic (critical limb Ischemia Circulation). – 1994. – Vol. 84. – N 4. – P. 16–26.
3. Янушко, В. А. Критическая ишемия нижних конечностей / В. А. Янушко, Д. В. Исачкин, Д. В. Турлюк, П. А. Ладыгин. – Минск: Бизнесофсет, 2014. – 232 с.
4. Бондаренко, О. Н. Особенности клинического течения критической ишемии нижних конечностей и роль эндоваскулярной реваскуляризации у больных с сахарным диабетом / О. Н. Бондаренко, Г. Р. Галстян, И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – N 3. – С. 57–69. Doi.org.10.14341/DM-2015.357-69.
5. Bosiers, M., Critical limb ischemia / editors by M. Bosiers, P. A. Schneider. – New York: Informa Healthcare USA, 2009. – 352 p.
6. Lawall, H. Stem cell progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal / H. Lawall, P. Bramlage, B. Amann // Thromb. Haemast. – 2010. – Vol. 103. – P. 696–709.
7. Isner, J. M. Arterial gene transfer for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease / J. M. Isner, K. Walsh, I. Symes, [et al.] // Hum Gene Ther. – 1996. – Vol. 7. – N 8. – P. 959–988.
8. Червяков, Ю. В. Десятилетние результаты консервативного лечения пациентов с атеросклерозом артерий инфраингвинальной зоны с применением плазмидной генно-инженерной конструкции VEGF-165 / Ю. В. Червяков, И. Н. Староверов, И. А. Московский [и др.] // Кардио-

логия и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – № 1. – С. 94–101.

9. Ioshida, A. Intra-arterial bone marrow cell transplantation inducer angiogenesis in rat hindlimb ischemia / A. Ioshida, H. Horimoto, S. Mien. // *Eur. Surg. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 86–91.

10. Samodai, V. D. Nestandartnaya khirurgiya kriticheskoi ishemii nizhnikh konechnostei / V. D. Samodai, I. A. Parhisenko, A. A. Ivanov. – M.: MIA, 2009. – 240 p.

11. Nakagami, H. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells / H. Nakagami, K. Maeda, R. Morishita, [et al.] // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2542–2547.

12. Finney, M. R. Direct comparison of umbilical cord blood vecsus bone marrow-derived endothelial precursor cell in mediating neovascularization in response to vascular ischemia / M. R. Finney, N. I. Greco, S. E. Naynesworth [et al.] // *Biol. Marrow Transplant.* – 2006. – Vol. 12. – P. 586–593.

## References

1. *Kompleksnoe lechenie pacientov s hronicheskoy ishemiej nizhnih konechnostej pri mnogourovnevom porazhenii v stadii troficheskikh oslozhnenij* / I. P. Mihajlov, B. V. Kozlovskij, N. E. Kudryashova [i dr.] // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* – 2021. – № 14 (6). – s. 505–511. Doi org. 10.17116/kardio.202114061505.

2. *Second European Consensus Document on Chronic (critical limb Ischemia Circulation).* – 1994. – Vol. 84. – N 4. – P. 16–26.

3. Yanushko, V. A. Kriticheskaya ishemiya nizhnih konechnostej / V. A. Yanushko, D. V. Isachkin, D. V. Turlyuk, P. A. Ladygin. – Minsk: Biznesofset, 2014. – 232 s.

4. Bondarenko, O. N. Osobennosti klinicheskogo techeniya kriticheskoy ishemii nizhnih konechnostej i rol' endovaskulyarnoj revaskulyarizacii u bol'nyh s saharnym diabe-

tom / O. N. Bondarenko, G. R. Galstyan, I. I. Dedov // *Saharnyj diabet.* – 2015. – T. 18. – N 3. – S. 57–69. Doi.org.10.14341/DM-2015.357-69.

5. Bosiers, M., *Critical limb ischemia* / editors by M. Bosiers, P. A. Schneider. – New York: Informa Healthcare USA, 2009. – 352 p.

6. Lawall, H. Stem cell progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal / H. Lawall, P. Bramlage, B. Amann // *Thromb. Haemast.* – 2010. – Vol. 103. – P. 696–709.

7. Isner, J. M. Arterial gene transfer for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease / J. M. Isner, K. Walsh, I. Symes, [et al.] // *Hum Gene Ther.* – 1996. – Vol. 7. – N 8. – P. 959–988.

8. Chervyakov, Yu. V. Desyatiletnie rezul'taty konservativnogo lecheniya pacientov s aterosklerozom arterij infraingvinal'noj zony s primeneniem plazmidnoj genno-inzhenernoj konstrukcii VEGF-165 / Yu. V. Chervyakov, I. N. Staroverov, I. A. Moskovskij [i dr.] // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* – 2024. – № 1. – S. 94–101.

9. Ioshida, A. Intra-arterial bone marrow cell transplantation inducer angiogenesis in rat hindlimb ischemia / A. Ioshida, H. Horimoto, S. Mien. // *Eur. Surg. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 86–91.

10. Samodai, V. D. Nestandartnaya khirurgiya kriticheskoi ishemii nizhnikh konechnostei / V. D. Samodai, I. A. Parhisenko, A. A. Ivanov. – M.: MIA, 2009. – 240 p.

11. Nakagami, H. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells / H. Nakagami, K. Maeda, R. Morishita, [et al.] // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2542–2547.

12. Finney, M. R. Direct comparison of umbilical cord blood vecsus bone marrow-derived endothelial precursor cell in mediating neovascularization in response to vascular ischemia / M. R. Finney, N. I. Greco, S. E. Naynesworth [et al.] // *Biol. Marrow Transplant.* – 2006. – Vol. 12. – P. 586–593.

Поступила 28.10.2025 г.