

Нуралин Р.Ш.<sup>1</sup>, Нуралы Д.Р.<sup>2</sup>, Екибаев Т.Р.<sup>3</sup>, Ашимов Н.Т.<sup>4</sup>,  
Есимсиитова З.Б.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Научно-клинический центр «Диабетическая стопа», г. Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Медицинский факультет Университета Дебрецена, г. Дебрецен, Венгрия

<sup>3</sup>НИИ Кардиологии и Внутренних болезней, г. Алматы, Казахстан

<sup>4</sup>Казахский национальный университет им. Аль-Фараби,  
г. Алматы, Казахстан

<sup>5</sup>Научный производственно-технический центр «Жалын»,  
г.Алматы, Казахстан

## КЛЕТочНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

---

---

**Аннотация.** Проведено многоцентровое проспективное когортное исследование 24 больных с ДАНК III-IV ст. после чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА) магистральных артерий нижних конечностей, у 17 пациентов имелись трофические поражения нижних конечностей 2-3 степени по Вагнеру. В послеоперационном периоде от 10 до 45 суток проводилась аутоцитотерапия аутологичными мононуклеарными клетками (АМК) костного мозга прекондиционированных рекомбинатным человеческим эритропоэтином (пЭПО) в области поражения магистральных сосудов нижних конечностей. после проведенной аутоцитотерапии АМК пЭПО имелось достоверное повышение  $TspO_2$ , на 54,5%, полное заживление раневых дефектов у 92,3% пациентов, снижение количества ретеннозов и рецидивов язв.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ангиопатия нижних конечностей, диабетическая стопа, заживление язв, клеточная терапия, диабетическая ангиопатия.

• • •

**Түйіндеме.** III-IV DUNK сатысы бар 24 пациентке көп орталықты перспективалық когортты зерттеу жүргізілді. Төменгі аяқтың негізгі артерияларының перкутандық транслюминальды ангиопластикасынан (ПТА) кейін 17 науқаста Вагнер бойынша 2-3 дәрежелі төменгі аяқтардың трофикалық зақымдануы

---

Источник финансирования исследований.

Работа выполнена при поддержке программы научных исследований НКЦ «Диабетическая стопа».

болды. Операциядан кейінгі 10 күннен 45 күнге дейінгі кезеңде аяқтың төменгі жағындағы үлкен тамырларының зақымдану аймағында рекомбинантты адам эритропоэтинімен (rEPO) алдын ала шартталған сүйек кемігінің аутологиялық моноклеарлы жасушаларымен (AMK) аутоцитотерапия жүргізілді. AMK rEPO-мен аутоцитотерапиядан кейін  $TcpO_2$  айтарлықтай 54,5% жоғарылады, 92,3% науқастарда жара ақауларының толық жазылуы және ойық жараның қайталануы мен қайталануы санының азаюы байқалды.

**Түйінді сөздер:** қант диабеті, аяқтың төменгі жағындағы ангиопатиясы, диабеттік табан, ойық жараның, өсу факторлары, жасушалық терапия, диабеттік ангиопатия.

• • •

**Abstract.** A multicenter prospective cohort study of 24 patients with stage III-IV DUNK was conducted. after percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of the main arteries of the lower extremities, 17 patients had trophic lesions of the lower extremities of grade 2-3 according to Wagner. In the postoperative period from 10 to 45 days, autocytotherapy was carried out with autologous mononuclear cells (AMC) of the bone marrow preconditioned with recombinant human erythropoietin (rEPO) in the area of damage to the great vessels of the lower extremities. After autocytotherapy with AMK rEPO, there was a significant increase in  $TcpO_2$  by 54.5%, complete healing of wound defects in 92.3% of patients, and a decrease in the number of restenoses and relapses of ulcers.

**Key words:** diabetes mellitus, angiopathy of the lower extremities, diabetic foot, ulcer healing, diabetic angiopathy, mononuclear cells.

**Введение.** По данным исследователей СНГ сахарный диабет (СД) и его осложнения до сих пор остаются одними из самых трудных разделов теоретической и практической медицины. Поражение сосудов нижних конечностей является грозным осложнением СД, приводящее не редко к ампутации конечности и инвалидизации. Синдром диабетической стопы (СДС) наиболее грозное осложнение основного заболевания, приводящее к ампутации стопы [1]. Лечение диабетической ангиопатии нижних конечностей (ДАНК) представляет сложную и трудоемкую задачу. Современная стратегия лечения ДАНК абсолютно не приемлема без применения инновационных методов и технологий. В конце XX века был получен положительный эффект введения аутологических стволовых клеток периферической крови в лечении больных с облитерирующими заболеваниями артерий и терминальной стадией ишемии нижних конечностей. Впервые аутологичные моно-

нуклеарные клетки красного костного мозга при ишемии применили Tateishi-Yuyama в 2002 году [2-6]. В итоге через 24 недели отметили у пациентов увеличение лодыжечно-плечевого индекса, повышение длительности безболевой ходьбы и показателей транскутанного напряжения кислорода. По результатам мета-анализа применение клеточных технологий в лечении ишемии нижних конечностей повышало показатели транскутанного напряжения кислорода, дистанцию безболевой ходьбы, уменьшались боли в покое, приводило к заживлению язв за период наблюдения в течение 6 месяцев. Также было отмечено повышение числа сохраненных конечностей при назначении клеточной терапии в сравнении с группой пациентов, получавших только стандартное консервативное лечение.

Впервые феномен прекондиционирования был обнаружен при экспериментальной ишемии R. Lange et al. (1984) [7-11]. Данный перспективный метод улучшения клеточной выживаемости и их функционального статуса с помощью биологически активных веществ, с целью стимуляции неоваскулогенеза в ишемизированных тканях, имеет очень высокий научный и клинический интерес. Эритропоэтин (ЭПО) - гемопоэтический фактор, регулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников эритроцитов. Экспериментальные данные показали, что этот гормон может стимулировать митоз, индуцировать дифференцировку и активацию множества клеточных линий, таких как клетки эндотелия сосудов, миокарда, гладких мышц, так и в пролиферации эндотелиальных клеток. Гипотеза о том, что гемопоэтические и эндотелиальные клетки имеют общего предшественника гемангиобластов, основана на открытии, что обе линии клеток экспрессируют поверхностные антигены, такие как CD31 и CD3. ЭПО может стимулировать первую начальную фазу ангиогенного процесса (то есть повышение клеточной подвижности, разрушение клеточного матрикса и клеточную пролиферацию) и последующую фазу, которая приводит к образованию структур сосудистых пещер, а также взаимодействие между ЭПО и VEGF, способность ЭПО стимулировать митоз и подвижность эндотелиальных клеток могут иметь значение для неоваскулогенеза при различных ангиопатиях) [12-26].

**Цель работы.** Изучить возможность применения клеточных технологий, ее эффективности и безопасности использования аутологичных мононуклеарных клеток (AMK) костного мозга прекондиционированных рекомбинатным человеческим эритропоэтином (пЭПО) в комбинированном лечении ДАНК.

**Методы исследования.** Проведено многоцентровое проспективное когортное исследование, в котором принимали участие 24 больных с ДАНК III-IV ст. (13 мужчин и 11 женщин, средний возраст  $61 \pm 9,1$  лет) послеоперационного периода после чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА) магистральных артерий нижних конечностей, у 17 пациентов (10 мужчин и 7 женщин) имелись трофические поражения нижних конечностей 2-3 степени по Вагнеру. В контрольной группе ( $n=11$ ) выполнялось стандартное консервативное лечение согласно протоколу. В основной группе ( $n=13$ ), после купирования инфекции, кроме стандартной терапии в послеоперационный период от 10 до 45 суток проводилась аутоцитотерапия АМК пЭПО в области поражения магистральных сосудов нижних конечностей. Аспират костного мозга получали путем пункции подвздошных костей по известным специалистам методу. Выделение АМК производилось в условиях стерильного бокса, согласно протоколу. Подсчет количества клеток и жизнеспособности производили с помощью камеры Горяева. Инкубирование АМК с ЭПО производили в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при  $37^\circ\text{C}/5\%\text{CO}_2$  в течении 60 мин. Для определения клеточного состава использовался метод иммунофлуоресцентной микроскопии. Полученные АМК пЭПО в асептических условиях, под ультразвуковым контролем, однократно вводились перивазально в области поражения магистральных сосудов нижних конечностей. Всем пациентам для контроля гемодинамики нижних конечностей до и после лечения проводилось УЗДГ артерий нижних конечностей, а также определялось чрезкожное напряжение кислорода ( $\text{TcrO}_2$ ) нижних конечностей с применением транскутанного оксиметра «Radiometer» (Copenhagen).  $\text{TcrO}_2$  измерялось на тыльной поверхности стопы без крупных артерий и вен с равномерным капиллярным ложем, волосяного покрова или язвенных дефектов. Пациенты во время исследования находились в положении лежа на спине в спокойном и расслабленном психоэмоциональном состоянии. В помещении, где проводилось исследование, температура составляла около  $21-23^\circ\text{C}$ . Перед началом исследования проводилась калибровка электрода атмосферным воздухом. Электрод устанавливался в фиксирующее кольцо на коже после предварительной обработки спиртовым раствором. Полость фиксирующего кольца предварительно заполнялась раствором электролита (2–3 капли). После датчик устанавливался в фиксирующее кольцо на кожу. Регистрация показателей  $\text{TcrO}_2$  проводилась при их стабилизации через 15–20 минут и достижении температуры кожи

43°C. Исследование транскутанной оксиметрии осуществлялось перед проведением аутоцитотерапии АМК пЭПО, затем на 7-10 суток после вмешательства, через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения. У всех исследуемых определяли уровень компенсации углеводного обмена измерением уровня сахара крови стандартной методикой. Клинические и лабораторные исследования проводили до и после проведенного курса лечения.

Все пациенты получали общепринятое лечение на основании клинических рекомендаций Консенсуса по диабетической стопе и Международным сосудистым рекомендациям, которые регламентируют работу практического врача, ведущего больных с ДАНК. Всем пациентам с гнойно-некротическими поражениями проводились многоэтапные хирургические операции на пораженной нижней конечности, антибактериальная терапия, регуляция метаболических нарушений и местное лечение ран.

Результаты аутоцитотерапии ДАНК рассматривались в аспекте эффективности АМК пЭПО в качестве мер по снижению местных и общих патологических изменений, связанных с общим заболеванием и прежде всего, в плане предотвращения ампутаций конечности.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией, требованиями кодекса надлежащей клинической практики (GCP) и законодательством. Перед проведением терапии от пациентов получали письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel 2019». В вариационных рядах с распределением для выявления достоверности полученных различий между двумя группами, вычислялся t-критерий Стьюдента. При всех методах обсчета различия считалось достоверными при  $p < 0,05$ . Графические данные представлены с использованием компьютерной программы Microsoft Power Point.

**Результаты исследования и обсуждение результатов.** У всех пациентов с ДАНК состояние углеводного обмена показало выраженную декомпенсацию СД согласно показателям среднего уровня гликозилированного гемоглобина ( $8,7 \pm 2,3\%$ ). Больше половины больных имели тяжелую форму диабетической полинейропатии (ДПН) – 17 (70,8%). А 9 (37,5%) пациентов страдали ожирением (индекс массы тела (ИМТ)  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ). Из сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у 6 (25%) пациентов в анамнезе был острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 5 (20,8%) – острое нарушение мозгового крово-

бращения (ОНМК) соответственно. Диабетическая пролиферативная и препролиферативная ретинопатия выявлена у 8 (33,3%) пациентов. Хроническая болезнь почек (ХБП) имелась у 7 (29,2%) пациентов, из них у 43 (34%) – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Программный гемодиализ получали - 5 (20,8%) больных. Были проанализированы клинические факторы, влияющие на уровень ТсрО<sub>2</sub> до и после аутоцитотерапии АМК пЭПО. Так, значения ТсрО<sub>2</sub> менее 30 мм рт. ст. до аутоцитотерапии АМК пЭПО были ассоциированы с ишемической болезнью сердца (ИБС), уровнем креатинина, артериальной гипертензией, инфекцией раневого дефекта и реперфузионным отеком. Далее, оценивали значение проходимости различных артериальных сегментов нижних конечностей тяжести на уровень ТсрО<sub>2</sub> на тыле стопы у больных ДАНК. Значительная ассоциация показателей чрескожного насыщения кислородом отмечена в случаях стено-окклюзирующих поражений передней большеберцовой артерии (ПББА) и тыльной артерии стопы ТАС. При проведении многофакторного анализа состояния кровотока с уровнем ТсрО<sub>2</sub> получена наибольшая ассоциация с нарушением проходимостью одновременно трех берцовых артерий.

В структуре тяжести ДАНК, преобладали пациенты с язвенными дефектами стоп. Так, у 17 (70,8%) пациентов имелись длительно незаживающие раны и язвы на стопе и голени, нередко осложненные инфекцией, а также гангрена одного или нескольких пальцев. У некоторых больных было отмечено бессимптомное течение ДАНК. Боль в покое у 2 (8,3%) пациентов с ДАНК отсутствовали или имели стертый характер, что возможно объяснить сопутствующей ДПНК и снижением болевой чувствительности. У 3 (12,5%) пациентов выявлена тяжелая перемежающаяся хромота – 3 категория поражений по Рутерфорду, у 2 (8,3%) больных жаловались на выраженную боль в покое – 4 категория соответственно. У всех больных с ДАНК были выявлены гемодинамически значимые стенозы и окклюзии артерий голени. В 54,2 % (n=13) случаев имелись многоуровневые поражения бедренно-подколенного и берцово-стопного сегментов при относительно интактных подвздошных артериях.

По данным транскутанной оксиметрии в основной группе исходно после ЧТА средний уровень ТсрО<sub>2</sub> составил 35,6±7,9 мм рт. ст., в результате введения АМК пЭПО на 7-10 сутки – 47,4±8,5 мм рт. ст. К концу 4 недели показатели напряжения кислорода достигали значений 56,4±3,9 мм рт. ст., затем через 3 и 6 месяцев наблюдения

среднее значение показателей  $T_{sp}O_2$  оставались относительно стабильными и даже имелась тенденция к его повышению, и составило  $59,7 \pm 5,3$  мм рт. ст. и  $61,2 \pm 4,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) соответственно. В группе контроля исходно после ЧТА средний уровень  $T_{sp}O_2$  составил  $36,4 \pm 6,8$  мм рт. ст., на 7-10 сутки –  $42,5 \pm 5,6$  мм рт. ст. Показатели напряжения кислорода в результате аутоцитотерапии достигали к концу 4 недели значений  $43,1 \pm 6,6$  мм рт. ст., затем через 3 и 6 месяцев наблюдения среднее значение показателей  $T_{sp}O_2$  несколько снижались, оставаясь выше исходного уровня, и составило  $38,4 \pm 3,3$  мм рт. ст. и  $36,7 \pm 2,4$  мм рт. ст. соответственно.

У 3 (12,5%) пациентов в исследуемой группе без признаков инфекции и хронической сердечной недостаточности низкие значения показателей  $T_{sp}O_2$  после восстановления кровотока в бедренно-подколенном и берцово-стопном сегментах были связаны с резким развитием отека мягких тканей стопы, обусловленным синдромом ишемии-реперфузии. По результатам транскутанной оксиметрии у этих больных, после аутоцитотерапии АМК пЭПО, отмечался незначительный прирост уровня кислорода в тканях стопы до субоптимальных значений в среднем  $28 \pm 1,3$  мм рт. ст. Несмотря на низкие показатели  $T_{sp}O_2$  имела место положительная динамика течения раневого процесса, разрешение болевой симптоматики, а также отсутствие данных за реокклюзию при ультразвуковом исследовании. Через 3 мес. наблюдения среднее значение парциального напряжения кислорода у этих больных соответствовало  $54,0 \pm 8,0$  мм рт. ст., обусловленный разрешением синдрома ишемии-реперфузии. Через 6 месяцев наблюдения отмечен прирост ( $p < 0,05$ ) показателей  $T_{sp}O_2$  –  $67,3 \pm 2,8$  мм рт. ст. В группе контроля у пациентов с синдромом ишемии-реперфузии 18,2% ( $n=2$ ) несмотря на низкие показатели  $T_{sp}O_2$  в среднем  $26,5 \pm 0,5$  мм рт. ст. имела место положительная динамика в разрешении болевой симптоматики, отсутствие данных за реокклюзию при ультразвуковом исследовании, но на уровне стопы у всех отмечался дигитальный некроз одного или нескольких пальцев. При динамическом наблюдении данной группы через 3 мес. после разрешения синдрома ишемии-реперфузии стопы регистрировались относительно удовлетворительные показатели транскутанной оксиметрии –  $33,5 \pm 1,5$  мм рт. ст. В дальнейшем динамика показателей  $T_{sp}O_2$  практически не изменялась.

При динамическом наблюдении, у пациентов основной группы через 1, 3 и 6 месяцев нарушение проходимости пролеченных арте-

риальных сегментов было диагностировано в 0% (n=0), у 7,7% (n=1) и в 15,4% (n=2) случаев соответственно. Несмотря на выявленные реокклюзии, все они были морфологическими и не сопровождались рецидивом клинических проявлений ДАНК. Рецидив синдрома диабетической стопы (СДС) наблюдался у 2 пациентов (15,4%), в течение 1 месяца после аутоцитотерапии АМК пЭПО ассоциированный с синдромом ишемии-реперфузии. Тогда как, у пациентов контрольной группы через 1, 3 и 6 месяцев нарушение проходимости пролеченных артериальных сегментов было диагностировано в 9,1% (n=1), у 18,2% (n=2) и в 45,5% (n=5) случаев соответственно, из которых только, у 36,4% (n=4) они были морфологическими и не сопровождались рецидивом клинических проявлений критической ишемии конечности. У остальных пациентов данной категории был выявлен рецидив симптомов и признаков ишемии. У 1-го больного – спустя 1 мес. после эндоваскулярного лечения у 1-го и 2-х в последующие периоды наблюдения – через 3 и 6 месяцев соответственно. При этом рецидив СДС в течение 6 месяцев отмечался у 72,7% (n=8) у 2-х пациентов (18,2%), 3-х (27,3%) и 3-х (27,3%) случаев на каждом этапе обследования. Понижение уровня  $TspO_2$  с течением времени отмечалось у пациентов с рестенозами и реокклюзиями пролеченных сегментов, рецидивом клинических признаков ишемии конечности. Однако в основной группе пациентов с аутоцитотерапией АМК пЭПО наблюдалось повышение значений транскутанной оксиметрии. За этот же период времени повторных ЧТА в основной группе не было. Полное заживление раневых дефектов через 90 дней было достигнуто у 92,3% (n=12) пациентов ( $p<0,05$ ). В группе контроля повторные ЧТА (от 1 до 3 вмешательств) была выполнены 4-м (36,4%) больным. Полное заживление раневых дефектов через 90 дней было достигнуто у 45,5% (n=5) пациентов.

Побочных эффектов в результате аутоцитотерапии АМК пЭПО за период проводимых исследований наблюдались в виде небольших гематом в местах инъекций и болевого синдрома в нижней конечности в день манипуляции.



Рисунок 1 – Полное заживление трофических язв нижних конечностей при ДАНК после аутоцитотерапии АМК пЭПО в течении 3 месяцев: 1) Трофические язвы до применения АМК пЭПО; 2) Бактерицидные атравматические повязки на язвах; 3) После введения АМК пЭПО в конечности; 4) Заживление через 90 дней после применения АМК пЭПО.

Таким образом в основной группе после проведенной аутоцитотерапии АМК пЭПО на 54,5% ( $p < 0,05$ ) имелась достоверное повышение  $TsrO_2$ , тогда как в группе контроля в первый месяц отмечался подъем  $TsrO_2$  на 16,8%, но затем в течении последующих месяцев наблюдения значения снижались в среднем на 13%. У пациентов с синдромом ишемии-реперфузии в основной группе по результатам транскутанной оксиметрии в первый месяц отмечался прирост  $TsrO_2$

в среднем на 29%, в последующие 6 мес. наблюдения средние значения  $TcрO_2$  у этих больных после аутоцитотерапии АМК пЭПО имели положительную динамику на 79,5% ( $p<0,05$ ), в группе контроля отмечалось понижение значений  $TcрO_2$ . В основной группе за весь период наблюдения было выявлено рестенозов и реокклюзий у 23,1% ( $n=3$ ), тогда как в контрольной данный показатель составлял 72,8% ( $n=8$ ). Рецидив синдрома диабетической стопы в основной наблюдался у 15,4% ( $p<0,05$ ) пациентов ( $n=2$ ), в первый месяц после аутоцитотерапии АМК пЭПО ассоциированный с синдромом ишемии-реперфузии, в контрольной у 72,7% ( $n=8$ ).

Повторных ЧТА в основной группе после аутоцитотерапии АМК пЭПО не было. В группе контроля повторные ЧТА была выполнены у 36,4% ( $n=4$ ) больных. В основной группе полное заживление раневых дефектов через 90 дней было достигнуто у 92,3% ( $n=12$ ) пациентов ( $p<0,05$ ), тогда как в группе контроля полное заживление раневых дефектов через 90 дн. было достигнуто у 45,5% ( $n=5$ ) пациентов (рисунок 1). Побочные эффекты в результате аутоцитотерапии АМК пЭПО за период проводимых исследований регистрировались в виде небольших гематом в местах инъекций и болевого синдрома в нижних конечностях в день манипуляции.

### **Заключение.**

1. У больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей после проведенной аутоцитотерапии АМК пЭПО имеется достоверное повышение  $TcрO_2$ , на 54,5% ( $p<0,05$ ). В группе контроля в первый месяц отмечался подъем  $TcрO_2$  лишь на 16,8% и с дальнейшим снижением в среднем на 13%.

2. За весь период наблюдения в основной группе пациентов было выявлено рестенозов и реокклюзий у 23,1% ( $n=3$ ), а в контрольной данный показатель составил 72,8% ( $n=8$ ).

3. У 15,4% ( $p<0,05$ ) пациентов ( $n=2$ ), основной группы в первый месяц после аутоцитотерапии АМК пЭПО ассоциированный с синдромом ишемии-реперфузии наблюдался рецидив синдрома диабетической стопы. В контрольной рецидив отмечался у 72,7% ( $n=8$ ) пациентов.

4. После аутоцитотерапии АМК пЭПО в основной группе больных повторных ЧТА не отмечалось. В группе контроля повторные ЧТА была выполнены у 36,4% ( $n=4$ ) больных.

5. В основной группе полное заживление раневых дефектов через 90 дней достигается у 92,3% ( $n=12$ ) пациентов ( $p<0,05$ ), в группе кон-

троля полное заживление раневых дефектов в такой же срок наблюдается у 45,5% (n=5) пациентов.

6. Побочные эффекты в результате аутоцитотерапии АМК пЭПО за период проводимых исследований регистрировались в виде небольших гематом в местах инъекций и болевого синдрома в нижних конечностях в день манипуляции у незначительного количества пациентов.

### Список литературы

1 *Галстян Г.Р., Дедов И.И.* Организация помощи больным с синдромом диабетической стопы в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2009;(1):4-7. [Galstjan GR, Dedov II. Principles of care in diabetic foot patients in Russia. Diabetes mellitus 2009; 1:4-7]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5411>.

2 *Савельев В.С., Кошкин В.М.* Критическая ишемия нижних конечностей – М., 1997. — 170 с.

3 Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia // Circulation. – 1999, № 84 (IV). – P.1-26.

4 *Dormandy J.A., Rutherford R.B.* Management of peripheral arterial disease. TASC Group. Trans Atlantic Inter-Society Consensus // J. Vasc. Surg. – 2000, № 31. – P.1-296.

5 *Смолянинов А.Б.* Современные биотехнологические центры клеточных и генных технологий и банки стволовых клеток // Технология чистоты. — № 1, 2006. – С.4-5.

6 *Baumgartner I., Schainfeld R., Graziani L.* Management of peripheral vascular disease // Annu. Rev. Med. – 2005, № 56. – P.249-272. Vascular Society of Great Britain and Ireland // B.J.Surg. – 2007, № 94: issue 2. – P.1-13.

7 *Смолянинов А.Б. и соавт.* Основы клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. — М., 2005. — 192 с.

8 *Дедов И.И.* Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет. — 2010. — №3 (48). — с. 6–13.

9 *Полозова Л.Г.* Терапия сахарного диабета 2-го типа: эффективность, доказанная временем // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — №4 (52) — С. 57–62.

10 *Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., IsmailBeigi F., Grimm R.H., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T.* Action to Control Cardiovascular.

11 «Risk in Diabetes Study Group, Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med.— 2008.—№358 (24). — P. 2545–2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743. [PubMed]

12 Иммунология. Айвен Ройт, Джонатан Бростофф, Дэвид Мейл. Изда-

тельство Мир, 2000, 582 страницы, ISBN 5-03-003305-X Иммунология. Айвен Ройт, Джонатан Бростофф, Дэвид Мейл. Издательство Мир, 2000, 582 страницы, ISBN 5-03-003305-X.

13 Методические подходы к детекции процесса аутофагии в мышечных клетках / К. С. Сухарева, Н. А. Смолина, А. С. Головкин [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 5. – С. 129–137.

14 Сравнительное исследование эффективности трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, культивированных в условиях нормоксии и гипоксии, и их кондиционированных сред на модели острого повреждения легких / Р.Л. Чайлахян, А.В. Аверьянов, Ф.Г. Забозлаев [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2014. – № 1. – С. 25–30.

15 Сравнительный эффект обогащенной тромбоцитами плазмы, лигата тромбоцитов и эмбриональной телячьей сыворотки на мезенхимные стволовые клетки / А. П. Лыков, Н. А. Бондаренко, М. А. Суровцева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 6. – С. 722–725.

16 Эритропоэтин улучшает эффекты мезенхимальных стволовых клеток в экспериментальной модели сепсиса / А.В. Аверьянов, А.Г. Конопляников, Ф.Г. Забозлаев [и др.] // Клиническая практика. – 2012. – № 2. – С. 4–12.

17 Эффективность внутримышечного введения стволовых/прогениторных клеток в эксперименте на модели ишемии нижней конечности / О.В. Пощенко, А.П. Лыков, Н.А. Бондаренко [и др.] //

18 Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 51–54.

18. A novel Sprouty4-ERK1/2-Wnt/ $\beta$ -catenin regulatory loop in marrow stromal progenitor cells controls osteogenic and adipogenic differentiation / L. Tian, H. Xiao, M. Li [et al.]. – DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154189. – Text : electronic // Metabolism. – 2020. – Vol. 105. – P. 154189. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105664/> (date of access: 14.10.2022).

19 A review of stem cell therapy: An emerging treatment for dementia in Alzheimer's and Parkinson's disease / A. U. Pradhan, O. Uwishema, H. Onyeka [et al.]. – DOI: 10.1002/brb3.2740. – Text: electronic // Brain Behav. – 2022. – Vol. 12, N 9. –P. e2740. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35971625/> (date of access: 14.10.2022).

20 Abdelnasser Imam, R. Efficacy of erythropoietin pretreated mesenchymal stem cells in murine burn wound healing: possible in vivo transdifferentiation into keratinocytes / R. Abdelnasser Imam, A. Abu-Elenein Rizk. – DOI: 10.5603/FM.a2019.0038. – Text : electronic // Folia Morphol. (Warsz). – 2019. – Vol. 78, N 4. – P. 798–808. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949996/> (date of access: 14.10.2022).

21 Acceleration of diabetic wound healing with adipose-derived stem cells, endothelial-differentiated stem cells, and topical conditioned medium therapy in a swine model / R. F. Irons, K. W. Cahill, D. A. Rattigan [et al.]. –DOI: 10.1016/j.

jvs.2018.01.065. – Text : electronic // J. Vasc. Surg. – 2018. – Vol. 68,226 N 6S. – P. 115S–125S. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753580/> (date of access: 14.10.2022).

22 Activation of autophagy in periodontal ligament mesenchymal stem cells promotes angiogenesis in periodontitis / W. Wei, Y. An, Y. An [et al.]. – DOI: 10.1002/JPER.17–0341. – Text : electronic // J. Periodontol. – 2018. – Vol. 89, N 6. – P. 718–727. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29607508/> (date of access: 14.10.2022).

23 Activation of migration of endogenous stem cells by erythropoietin as potential rescue for neurodegenerative diseases / M.I. Khairallah, L.A. Kassem, N.A. Yassin [et al.]. – DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.01.007. – Text : electronic // Brain Res. Bull. – 2016. – Vol. 121. – P. 148–157. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802509/> (date of access: 14.10.2022).

24 Adipose-derived mesenchymal stem cells: a promising tool in the treatment of musculoskeletal diseases / M. Torres-Torrillas, M. Rubio, E. Damia [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms20123105. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 12. – P. 3105. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31242644/> (date of access: 21.11.2022).

25 AICAR and nicotinamide treatment synergistically augment the proliferation and attenuate senescence-associated changes in mesenchymal stromal cells / M. Khorraminejad-Shirazi, M. Sani, T. Talaei-Khozani [et al.]. – DOI: 10.1186/s13287-020-1565-6. – Text : electronic // Stem Cell Res. Ther. – 2020. – Vol. 11, N 1. – P. 45.

26 *Коненков В.И., Климонтов В.В.* Генные и клеточные технологии в лечении синдрома диабетической стопы. Сахарный диабет. 2014;17(1):63-69

## References

1. Galstyan G.R, Dedov I.I. Organizaciya pomoshchi bol'nym s sindromom diabeticheskoy stopy v Rossijskoj Federacii. Saharnyj diabet. 2009;(1):4-7. [Galstjan GR, Dedov II. Principles of care in diabetic foot patients in Russia. Diabetes mellitus 2009; 1:4-7]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5411>.
- 2 Savel'ev V.S., Koshkin V.M., Kriticheskaya ishemiya nizhnih konechnostej – M., 1997. — 170 s.
- 3 Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia // Circulation. – 1999, № 84 (IV). – P.1-26.
- 4 Dormandy J.A., Rutherford R.B. Management of peripheral arterial disease. TASC Group. Trans Atlantic Inter-Society Consensus // J. Vasc. Surg. – 2000, № 31. – P.1-296.
5. Smolyaninov A.B. Sovremennye biotekhnologicheskie centry kletочnyh i gennyh tekhnologij i banki stvolovyh kletok // Tekhnologiya chistoty. — № 1, 2006. – S.4-5.
- 6 Baumgartner I., Schainfeld R., Graziani L. Management of peripheral vascular disease // Annu. Rev. Med. – 2005, № 56. – P.249-272. Vascular Society of

Great Britain and Ireland // *B.J.Surg.* – 2007, № 94: issue 2. – P. 1-13.

7 Smolyaninov A.B. *i soavt.* Osnovy kletochnoj i gennoj terapii serdechno-sudistyh zabolevanij. — M., 2005. — 192 s.

8 Dedov I.I. Saharnyj diabet: razvitie tekhnologij v diagnostike, lechenii i profilaktike (plenarnaya lekciya) // *Saharnyj diabet.* — 2010. — №3 (48). — s. 6–13.

9 Polozova, L.G. Terapiya saharnogo diabeta 2-go tipa: effektivnost', dokazannaya vremenem // *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal.* — 2013. — №4 (52) — S. 57–62.

10 Gerstein, H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., IsmailBeigi F., Grimm R.H., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Action to Control Cardiovascular.

11 «Risk in Diabetes Study Group, Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2008.—№358 (24). — P. 2545–2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743. [PubMed]

12 Immunologiya. Ajven Rojt, Dzhonatan Brostoff, Devid Mejl. Izdatel'stvo Mir, 2000, 582 stranicy, ISBN 5-03-003305-X Immunologiya. Ajven Rojt, Dzhonatan Brostoff, Devid Mejl. Izdatel'stvo Mir, 2000, 582 stranicy, ISBN 5-03-003305-X.

13 Metodicheskie podhody k detekcii processa autofagii v myshechnyh kletkah / K.S. Suhareva, N.A. Smolina, A.S. Golovkin [i dr.] // *Translyacionnaya medicina.* – 2016. – T. 3, № 5. – S. 129–137.

14 Sravnitel'noe issledovanie effektivnosti transplantacii mul'tipotentnyh mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok kostnogo mozga, kul'tivirovannyh v usloviyah normoksii i gipoksii, i ih kondicionirovannyh sred na modeli ostrogo povrezhdeniya legkih / R. . CHajjahyan, A. . Aver'yanov, F. . Zabozaev [i dr.] // *Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine.* – 2014. – № 1. – S. 25–30.

15 Sravnitel'nyj efekt obogashchennoj trombocitami plazmy, lizata trombocitov i embrional'noj telyach'ej syvorotki na mezenhimnye stvolovye kletki / A.P. Lykov, N.A. Bondarenko, M.A. Surovceva [i dr.] // *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* – 2017. – T. 163, № 6. – S. 722–725.

16 Eritropoetin uluchshaet efekty mezenhimal'nyh stvolovyh kletok v eksperimental'noj modeli sepsisa / A. V. Aver'yanov, A. G. Konoplyannikov, F. G. Zabozaev [i dr.] // *Klinicheskaya praktika.* – 2012. – № 2. – S. 4–12.

17 Effektivnost' vnutrimyshechnogo vvedeniya stvolovyh/progenitornyh kletok v eksperimente na modeli ishemii nizhnej konechnosti / O.V. Poveshchenko, A.P. Lykov, N. A. Bondarenko [i dr.] // *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* – 2016. – T. 22, № 4. – S. 51–54.

18. A novel Sprouty4-ERK1/2-Wnt/ $\beta$ -catenin regulatory loop in marrow stromal progenitor cells controls osteogenic and adipogenic differentiation / L. Tian, H. Xiao, M. Li [et al.]. – DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154189. – Text : electronic // *Metabolism.* – 2020. – Vol. 105. – P. 154189. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105664/> (date of access: 14.10.2022).

19 A review of stem cell therapy: An emerging treatment for dementia in Alzheimer's and Parkinson's disease / A.U. Pradhan, O. Uwishema, H. Onyeaka [et al.]. – DOI: 10.1002/brb3.2740. – Text: electronic // *Brain Behav.* – 2022. – Vol.

12, N 9. – P. e2740. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35971625/> (date of access: 14.10.2022).

20 Abdelnasser Imam, R. Efficacy of erythropoietin pretreated mesenchymal stem cells in murine burn wound healing: possible in vivo transdifferentiation into keratinocytes / R. Abdelnasser Imam, A. Abu-Elenein Rizk. – DOI: 10.5603/FM.a2019.0038. – Text : electronic // Folia Morphol. (Warsz). – 2019. –

Vol. 78, N 4. – P. 798–808. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949996/> (date of access: 14.10.2022).

21 Acceleration of diabetic wound healing with adipose-derived stem cells, endothelial-differentiated stem cells, and topical conditioned medium therapy in a swine model / R. F. Irons, K. W. Cahill, D. A. Rattigan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jvs.2018.01.065. – Text : electronic // J. Vasc. Surg. – 2018. – Vol. 68,226 N 6S. – P. 115S–125S. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753580/> (date of access: 14.10.2022).

22 Activation of autophagy in periodontal ligament mesenchymal stem cells promotes angiogenesis in periodontitis / W. Wei, Y. An, Y. An [et al.]. – DOI: 10.1002/JPER.17–0341. – Text : electronic // J. Periodontol. – 2018. – Vol. 89, N 6. – P. 718–727. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29607508/> (date of access: 14.10.2022).

23 Activation of migration of endogenous stem cells by erythropoietin as potential rescue for neurodegenerative diseases / M.I. Khairallah, L.A. Kassem, N.A. Yassin [et al.]. – DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.01.007. – Text : electronic // Brain Res. Bull. – 2016. – Vol. 121. – P. 148–157. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802509/> (date of access: 14.10.2022).

24 Adipose-derived mesenchymal stem cells: a promising tool in the treatment of musculoskeletal diseases / M. Torres-Torrillas, M. Rubio, E. Damia [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms20123105. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 12. – P. 3105. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31242644/> (date of access: 21.11.2022).

25 AICAR and nicotinamide treatment synergistically augment the proliferation and attenuate senescence-associated changes in mesenchymal stromal cells / M. Khorraminejad-Shirazi, M. Sani, T. Talaei-Khozani [et al.]. – DOI: 10.1186/s13287-020-1565-6. – Text : electronic // Stem Cell Res. Ther. – 2020. – Vol. 11, N 1. – P. 45.

26 *Konenkov V.I., Klimontov V.V.* Gennye i kletochnye tekhnologii v lechenii sindroma diabeticheskoy stopy. Saharnyj diabet. 2014;17(1):63-69

### **Сведения об авторах**

**Нуралин Рустем Шекербаевич**, кандидат медицинских наук, nuralin.rustem@mail.ru, Дизайн Исследования, Проведение Исследований, Анализ Результатов, Обсуждение, Подготовка Публикации.

**Нуралы Дилара Рустемқызы**, студент медицинского факультета,

г. Дебрецен, Венгрия, nuralydilara12@gmail.com, Литературный Поиск, Анализ Результатов, Подготовка Публикации.

**Екibaев Тимур Рустемович**, врач-хирург, ekibaev95@mail.ru, Проведение Исследований, Обсуждение.

**Ашимов Нурлан Токенович**, кандидат медицинских наук, кафедра хирургических болезней Медицинского факультета nurlan.aschimov@gmail.com, Дискуссия, Обсуждение.

**Есимсиитова Зура Беркутовна**, кандидат биологических наук, кафедра биоразнообразия и биоресурсов, zura1958@bk.ru, Дискуссия, Обсуждение.

#### **Авторлар туралы мәліметтер**

**Нұралин Рүстем Шекербайұлы**, медицина ғылымдарының кандидаты, nuralin.rustem@mail.ru, Зерттеуді жобалау, зерттеу жүргізу, нәтижелерді талдау, талқылау, жариялауды дайындау.

**Нұралы Дилара Рүстемқызы**, Медицина факультетінің студенті, Дебрецен, Венгрия, nuralydilara12@gmail.com, Әдебиеттерді іздеу, Нәтижелерді талдау, Басылымды дайындау.

**Екibaев Тимур Рүстемұлы**, хирург, ekibaev95@mail.ru, Зерттеу, Талқылау.

**Әшімов Нұрлан Төкенұлы**, медицина ғылымдарының кандидаты, nurlan.aschimov@gmail.com, Талқылау, Талқылау.

**Есимсиитова Зура Беркутовна**, биология ғылымдарының кандидаты, zura1958@bk.ru, Талқылау, Талқылау.

#### **Information about the authors**

**Nuralin Rustem Shekerbaevich**, Candidate of Medical Sciences, nuralin.rustem@mail.ru, Research Design, Research Conduct, Results Analysis, Discussion, Publication Preparation.

**Nuraly Dilara Rustemkyzy**, student of the Faculty of Medicine, Debrecen, Hungary, nuralydilara12@gmail.com, Literature Search, Analysis of Results, Preparation of Publication.

**Ekibaev Timur Rustemovich**, surgeon, ekibaev95@mail.ru, Research, Discussion.

**Ashimov Nurlan Tokenovich**, Candidate of Medical Sciences, nurlan.aschimov@gmail.com, Discussion, Discussion.

**Esimsiitova Zura Berkutovna**, Candidate of Biological Sciences, zura1958@bk.ru, Discussion, Discussion.

**Благодарность.** Авторы благодарят генерального директора ТОО “MedFreedom” Нуралину Динару Жасулановну за помощь в организации и проведении исследований.