https://doi.org/10.17116/terarkh201789987-92

© Ю.В. Червяков, О.Н. Власенко, 2017

Качество жизни у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей при использовании стандартного лечения и терапевтического ангиогенеза

Ю.В. ЧЕРВЯКОВ[1, 2], О.Н. ВЛАСЕНКО[1]

[1]ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; [2]ООО «Медицинский центр «Диагностики и профилактики плюс», Ярославль, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнение влияния на качество жизни больных атеросклерозом нижних конечностей II стадии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна стандартной консервативной терапии (СКТ) и ее сочетания с терапевтическим ангиогенезом (ТАГ) в сроки от 3 до 5 лет.

Материалы и методы. Обследовали 92 больных (средний возраст 65,2±7,7 года, 69 мужчин, 23 женщины), которых разделили на 2 группы по 46 человек. В 1-й группе применяли только СКТ (статины в индивидуально подобранной дозе, антиагреганты, а также дозированную нагрузочную ходьбу на расстояние от 3 до 5 км в день), пациенты 2-й группы получали СКТ в сочетании с двукратным введением генного препарата на основе плазмиды с геном *VEGF165* (1,2 мг) в мышцы ишемизированной конечности. Использовали русскую версию стандартного опросника SF-36, определение расстояния безболевой ходьбы до начала лечения и затем ежегодно сохранность исследуемой конечности и выживаемость больных.

Результаты. Определено, что стандартное лечение достоверно не влияет на качество жизни пациентов на протяжении всего периода наблюдения. Добавление генной терапии приводит к значительному улучшению как физического (p=0,00001), так и на психологического компонентов здоровья (p=0,00002) уже в первый год наблюдения. Это достигается за счет значительного увеличения среднего расстояния, проходимого без болей в ногах (до 500%; p=0,007).

Заключение. Полученный результат остается стабильно высоким на протяжении всего последующего периода. Статистически значимого различия по выживаемости между группами не отмечено, сохранность конечностей оставалась сопоставимой.

Ключевые слова: терапевтический ангиогенез, атеросклероз нижних конечностей, качество жизни.

Quality of life in patients with lower extremity atherosclerosis during standard treatment and therapeutic angiogenesis

Yu.V. CHERVYAKOV[1, 2], O.N. VLASENKO[1]

[1]Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; [2]OOO «Diagnosis and Prevention Plus» Medical Center, Yaroslavl, Russia

Aim. To compare the impact of standard conservative treatment (SCT) and its combination with therapeutic angiogenesis for 3 to 5 years on quality of life in patients with Stage II (according to the classification developed by A.V. Pokrovsky-Fontaine) lower extremity atherosclerosis.

Subjects and methods. 92 patients (69 men and 23 women) (mean age 65.2±7.7 years) were examined and divided into 2 groups of 46 people each. Only SCT (statins at an individually adjusted dose, antiaggregants, and graded exercise walking 3 to 5 km daily were used in Group 1; while Group 2 received SCT in combination with double injection of a plasmid-based VEGF165 gene drug (1.2 mg) into the ischemic limb muscles. The Russian version of the standard SF-36 questionnaire was applied; pain-free walking distances were measured before treatment and then every year; limb preservation and survival rates were determined in the patients.

Results. It was determined that standard treatment did not significantly affect patients' quality of life throughout the follow-up period. Addition of gene therapy leads to a significant improvement in both physical (p=0.00001) and psychological (p=0.00002) health components just in the first year of the follow-up. This is achieved through a significant (500%) increase in the average leg pain-free walking distance; p=0.007).

Conclusion. The obtained result is consistently high throughout the subsequent period. There was no statistically significant difference in survival rates between the groups; limb preservation remained comparable.

Keywords: therapeutic angiogenesis, lower extremity atherosclerosis, quality of life.

ИБС — ишемическая болезнь сердца
КЖ — качество жизни
РББХ — расстояние безболевой ходьбы
СКТ — стандартная консервативная терапия
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТАГ— терапевтический ангиогенез
ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей
ХОЗАНК — хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей
ЦВБ — цереброваскулярная болезнь
МН — психологический компонент здоровья (Mentalhealth)
РН — физический компонент здоровья (Physicalhealth)

Согласно данным ВОЗ XX век можно охарактеризовать как век сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Высокая распространенность и смертность населения, ухудшение качества жизни (КЖ), вызванного артериальной патологией, заставило говорить об «эпидемии» этих болезней. Социальная значимость ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК), врожденные и приобретенные пороки сердца, бесспорна [1].

Заболеваемость хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) составляет более 3% всего населения земного шара [1]. По данным американских исследований, от 15 до 20% населения в возрасте старше 60 лет имеют признаки хронической ишемии нижних конечностей, требующей специального лечения, в том числе хирургической коррекции [2]. Перемежающейся хромотой страдают около 5% лиц пожилого возраста в Российской Федерации, т.е. около 2 млн человек [1]. У 50% больных заболевание может протекать бессимптомно, 40% страдают от перемежающейся хромоты, а у 5—10% развивается критическая ишемия [2]. Таким образом, число пациентов, нуждающихся в постоянном специализированном лечении и наблюдении, по Российской Федерации составляет не менее 1 млн.

Основным показанием к хирургическому лечению ХОЗАНК служит «критическая» ишемия (III и IV стадии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна) [3]. Для нее характерны малое расстояние безболевой ходьбы (РББХ) — менее 50 м, боли в ноге в покое и/или наличие на ногах трофических язв и некрозов. Большое число больных при наличии перемежающейся хромоты (I и II стадия заболевания) получают консервативное лечение согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей» (2013) [3]. В доступной литературе нет данных о влиянии современного консервативного лечения на КЖ больных в отдаленном периоде.

Понятие КЖ прочно вошло в медицинскую терминологию и все чаще используется как в научных исследованиях, так и в клинической практике [4]. КЖ согласно рекомендациям ВОЗ определяется как индивидуальное соотношение положения индивидуума в жизни общества (с учетом культуры и систем ценностей этого общества) с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства. Другими словами КЖ — это субъективный показатель удовлетворения личных потребностей в жизни, отражающий степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [5].

В последнее время в отечественной литературе появились научные материалы об использовании у больных ХОЗАНК наряду со стандартным лечением метода терапевтического ангиогенеза, который способствует сохранению конечности, значительно увеличивает РББХ [6—16]. Терапевтический ангиогенез — направленная индукция образования новых капилляров, активация эндотелиальных клеток и т.д., которая приводит к формированию новой трехмерной сосудистой сети [17, 18]. В современной литературе мы не нашли публикаций, сравнивающих влияние на КЖ у больных ХОЗАНК стандартной консервативной терапии (СКТ) и ее сочетания с терапевтическим ангиогенезом (ТАГ).

В 2008 г. в ПАО «Институт стволовых клеток человека» (Москва) разработан препарат неоваскулген для лечения больных ХОЗАНК. Он представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей фактор роста эндотелия сосудов (VEGF—vascular endothelial growth factor) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Препарат вводится в мышцы ишемизированной конечности пациента, в результате происходит индукция неоангиогенеза. Это приводит к увеличению количества сосудов (артериол, венул, капилляров) в местах инъекции и, соответственно, к улучшению кровоснабжения конечности, снижению выраженности хронической ишемии. В 2009—2010 гг. проведено клиническое исследование препарата на базе 3 лечебных учреждений [19]. В 2011 г. он зарегистрирован Министерством здравоохранения Российской Федерации и внесен в Государственный реестр лекарственных средств РФ (регистрационный номер ЛП-000671) [9].

Цель исследования — сравнение влияния на КЖ больных ХОЗАНК II стадии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна СКТ и ее сочетания с ТАГ в сроки от 3 до 5 лет.

Материалы и методы

В ходе научной работы проводили лечение и наблюдение за 92 пациентами с ХОЗАНК II стадии, оценивали отдаленные результаты двух вариантов терапии. Набор пациентов проводили ретроспективно и проспективно. Больных разделили на 2 равные группы по 46 человек.

Во всех наблюдениях клинически и по данным ультразвукового ангиосканирования и/или ангиографии периферических артерий выявлен атеросклероз артерий нижних конечностей. Все пациенты имели либо изолированное поражение артерий ниже щели коленного сустава (подколенной и берцовых артерий), либо «многоэтажное» атеросклеротическое поражение артерий ниже паховой складки с вовлечением поверхностной артерии бедра и связанную с этим ХИНК. Длительность заболевания превышала 3 года, у 73% больных — более 5 лет. Одним из критериев включения служила проходимость проксимального артериального русла — аортобедренной зоны и глубокой артерии бедра. Их стеноз не превышал 50%. По основным параметрам группы были сопоставимыми, что позволило в дельнейшем проводить их сравнение **(табл. 1)**.

В 1-й группе применяли только СКТ согласно «Национальным рекомендациям...» (2013) [3]. Лечение включало антиатеросклеротическую диету; прием статинов в индивидуально подобранной дозе, в зависимости от уровня общего холестерина (ОХС) и его фракций (целевые уровни ОХС менее 4 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — ЛПНП менее 1,8 ммоль/л), а также активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ); постоянный прием антиагрегантов (препараты ацетилсалициловой кислоты 75—100 мг/сут либо клопидогрел в дозе 75 мг/сут); дозированную нагрузочную ходьбу на расстояние от 3 до 5 км в день средним темпом в зависимости от исходной стадии заболевания. Кроме того, все пациенты во

Сведения об авторах:

Червяков Юрий Валентинович — д.м.н., доц., проф. каф. хирургии Института последипломного образования Ярославского ГМУ; врач сердечно-сосудистый хирург медицинского центра «Диагностики и профилактики плюс»

Контактная информация:

Власенко Ольга Николаевна — к.м.н., асп. каф. хирургии; тел.: +7(910)975-0557; e-mail: olya.vlasenka@yandex.ru

Таблица 1. **Характеристика обследованных групп больных**

Характеристика	1-я группа (СКТ; *n*=46)	2-я группа (СКТ + ТАГ; *n*=46)
Средний возраст, годы	66,0±6,3	64,1±8,7
Пол:		
мужчины (*n*=69)	36	33
женщины (*n*=23)	10	13
Исходная степень ишемии:		
IIА (*n*=19)	10	9
IIБ (*n*=73)	36	37
Ампутации контралатеральной конечности в анамнезе	5	4
Гипертоническая болезнь 2-й и 3-й степени. Риск развития ССЗ 3 и 4	36	39
ИБС, стенокардия напряжения. ФК I и II	28	25
Сахарный диабет 2-го типа, уровень HbA_{1c} от 7 до 10,5%	9	7
Постинфарктный кардиосклероз	8	7
Последствия нарушения мозгового кровообращения	5	4
Заболевания легких (ХОБЛ II и III степени)	6	9

Примечание. ФК — функциональный класс; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

время исследования принимали препараты, рекомендованные для лечения сопутствующей патологии в терапевтических дозах согласно индивидуальным показаниям. Больным рекомендовался категорический отказ от курения.

Во 2-й группе, кроме аналогичного консервативного лечения, осуществляли двукратное введение генного препарата на основе плазмиды с геном *VEGF165* (1,2 мг) в мышцы ишемизированной конечности. Осложнений, связанных с введением генного препарата, не зафиксировано [9]. Не зарегистрировано случаев появления трофических расстройств, аллергических реакций в месте инъекций препарата. Не отмечено возникновения онкологической патологии, связанной с введением препарата на протяжении всего срока наблюдения [11]. Противопоказаниями служили декомпенсация функции любого органа или системы, острые инфекционные заболевания, наличие онкологической патологии в течение последних 5 лет, наличие гнойно-трофических изменений на нижних конечностях.

Использовали следующие методы исследования.

1. Стандартный опросник SF-36 (русская версия SF-36 [1]). При каждом визите (перед началом исследования, через 1, 2, 3, 4 года и 5 лет наблюдения) пациентам выдавался опросник, в котором они оценивали в баллах при помощи специальной анкеты свое состояние за последний год. Анкета включает 36 вопросов, которые отражают 9 шкал здоровья: физическая работоспособность, социальная активность, степень ограничения физической работоспособности и социальной активности, психическое здоровье, энергичность или утомляемость, боль, общая оценка здоровья и его изменения. Опросник обеспечивает количественное определение КЖ по указанным шкалам [4, 5]. Чем выше значение показателя, тем лучше оценка по избранной шкале.

2. Определение РББХ при помощи тредмил-теста (один из основных критериев эффективности лечения). Он проводился на беговой дорожке (угол наклона 0°) со скоростью 3 км/ч до появления болей в нижних конечностях.

3. Регистрировали сохранность конечности и выживаемость больных.

Для статистического анализа использовали среднее (M), стандартное отклонение (*SD*), медиану (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для сравнения выборок применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Полученные данные отображали графически в виде диаграмм.

Результаты

В 1-й группе изменение КЖ оказалось незначимым на протяжении всего срока наблюдения, и сохранилось практически на одном уровне. Данные по динамике «физического компонента здоровья» (Physicalhealth — PH) и «психологического компонента здоровья» (Mentalhealth — MH) представлены в **табл. 2.**

При оценке этих показателей у всех пациентов 2-й группы отмечен значительный рост, как PH, так и MH уже в первый год наблюдения. В дальнейшем они оставались стабильно высокими на протяжении всего срока наблюдения **(см. табл. 2)**. Различия показателей PH **(рис. 1, а)** и MH **(рис. 1, б)** между исходными значениями и всеми годами наблюдения статистически значимы (p=0,00001 и p=0,00002 соответственно).

Как достигнут такой высокий результат при генной терапии? Прежде всего за счет значительного увеличения РББХ: повысилась повседневная активность пациентов, возможность самообслуживания. При стандартном лечении среднее РББХ за 5 лет наблюдения статистически значимо уменьшилось с 135 до 85 м (p=0,04). При этом РББХ после генной терапии увеличились со 140 до 670 м за первый год наблюдения (p=0,007). В дальнейшем отмечена стабилизация показателя на таких же значениях. Сравнительные данные по изменению средних РББХ в обследуемых группах представлено на **рис. 2**.

За все время наблюдения за пациентами обеих групп реконструктивные операции на артериях нижних конечностей не выполнялись. Выживаемость больных на протяжении до 5 лет наблюдения в 1-й группе составила 74%, умерли 12 больных: 7 от острого инфаркта миокарда, 3 от острого нарушения мозгового кровообращения, 2 от онкологических заболеваний. Во 2-й группе выживаемость составила 80%, умерли 9 больных: 5, 2 и 2 соответственно. Сохранность конечности в обеих группах составила 97% (выполнено по 1 ампутации в каждой группе при прогрессировании ишемии и формировании гангрены конечности).

Обсуждение

Мы обладаем опытом лечения более 150 больных с различными стадиями ХОЗАНК с помощью индукции ангиогенеза. Применение данного метода является эффективным и безопасным. У всех пациентов в сроки до 5 лет отмечены хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных действий. Введение препарата является малоинвазивной процедурой, не требует госпитализации, проводится амбулаторно в условиях перевязочного кабинета.

Заключение

Стандартное консервативное лечение больных ХОЗАНК II стадии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна на протяжении от 3 до 5 лет эффективно в плане сохранения ишемизированной конечности. Однако

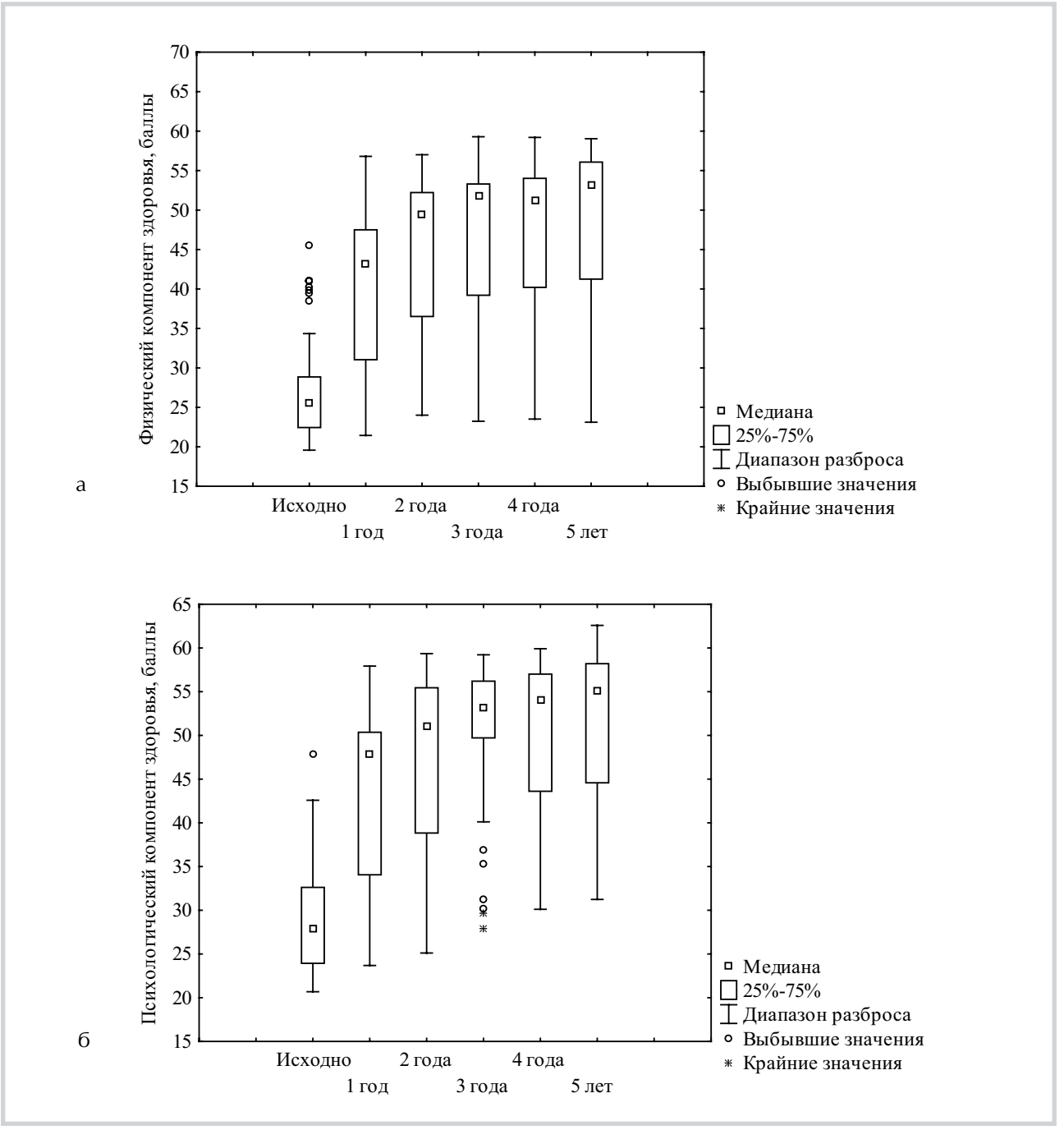

Рис. 1. **Динамика физического компонента здоровья (РН; а) и психологического компонента здоровья (МН; б) во 2-й группе в зависимости от сроков наблюдения.**

Таблица 2. **Динамика физического и психологического компонентов здоровья (в баллах) в 1-й и 2-й группах в зависимости от сроков наблюдения**

Компонент здоровья	Исходно (при включении в исследование)		Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года		Через 4 года		Через 5 лет	
	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я
РН	24,0±5,9	25,6±5,8	24,6±5,8	43,1±8,7*	24,3±5,4	49,6±9,6*	24,9±5,5	51,7±7,0*	25,1±5,5	51,2±8,9*	25,6±6,1	53,2±9,2*
МН	26,9±6,3	28,0±6,1	27,3±6,2	47,9±9,5*	26,6±6,0	51±10,3*	27,0±5,7	53,2±8,9*	27,8±5,7	54,1±8,9*	28,9±6,1	55,1±9,7*

Примечание. * — изменения статистически значимы ($p \leqslant 0,05$).

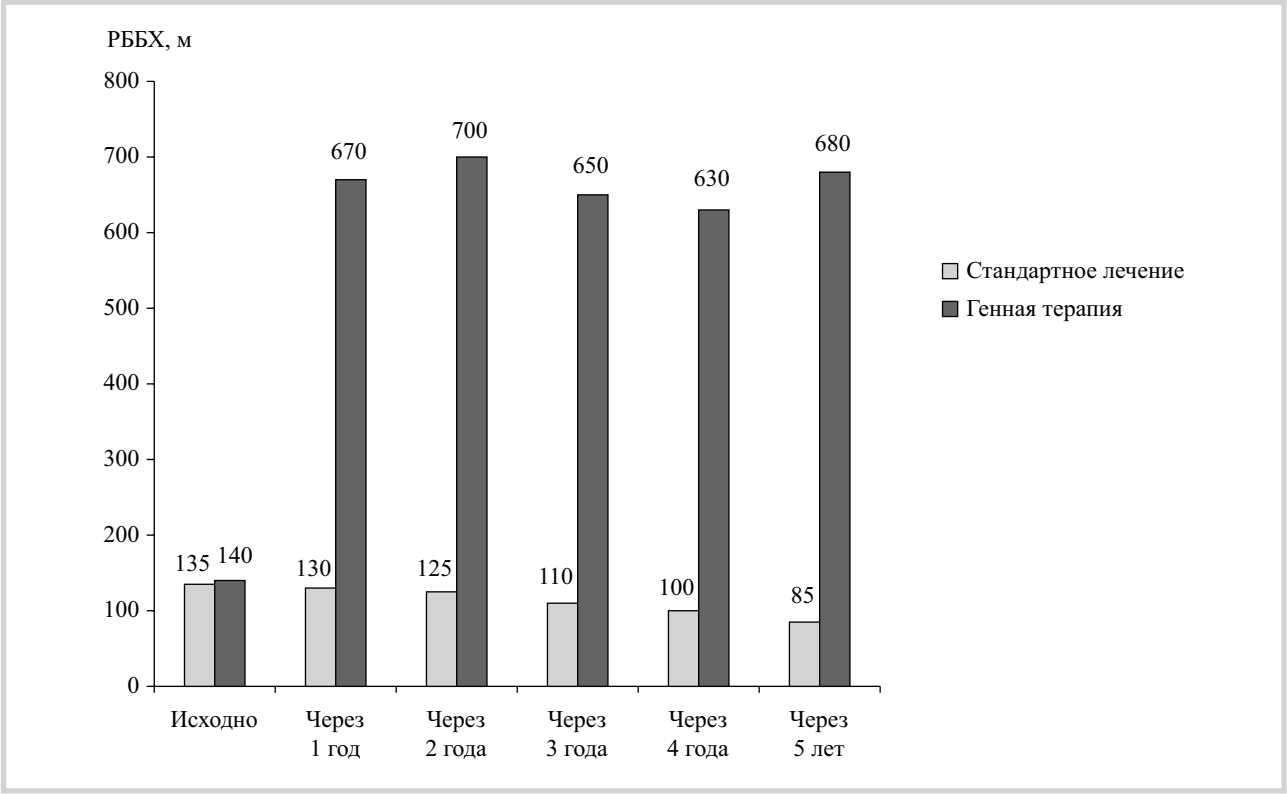

Рис. 2. **Динамика средних значений РББХ в различные сроки наблюдений в 1-й и 2-й группах.**

оно не оказывает достоверного влияния на КЖ пациентов, как на РН, так и на МН.

Комплексная терапия с добавлением препарата на основе плазмиды с геном *VEGF165* статистически значимо влияет на оба компонента здоровья — РН (p=0,00001) и МН (p=0,00002). Это достигается за счет значительного увеличения среднего значения РББХ (до 500%; p=0,007), что приводит к увеличению двигательной активности, возможности самообслуживания. Повышается повседневная активность больных, которая перестает ограничиваться болями и другими жалобами, свойственными для хронической ишемии. Статистически значимого различия по выживаемости между группами не отмечено, сохранность конечностей в обеих группах сопоставима.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. *Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей*. М.: МИА; 2010. [Savel'ev VS, Koshkin VM, Karalkin AV. Patogenez i *konservativnoe lechenie tyazhelykh stadii obliteriruyushchego ateroskleroza arterii nizhnikh konechnostei*. M.: MIA; 2010. (In Russ.)].
2. Джафф М.Р., Молер Э.Р. *Заболевания периферических артерий*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Dzhaff MR, Moler ER. *Zabolevaniya perifericheskikh arterii*. M.: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].
3. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(2)(Прил.):1-67. [National recommendations for management of patients with pathology of the arteries of the lower limbs. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2013;19(2)(Appendix):1-67. (In Russ.)].
4. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Оценка качества жизни больного в медицине. *Клиническая медицина*. 2000;2:10-13. [Novik AA, Matveev SA, Ionova TI i dr. Evaluation of the quality of life of the patient in medicine. *Klinicheskaya meditsina*. 2000;2:10-13. (In Russ.)].
5. Бримкулов Н.Н., Сенкевич Н.Ю., Калиева А.Д. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни. *Центральноазиатский медицинский журнал*. 1998;4-5:236-241. [Brimkulov NN, Senkevich NYu, Kalieva AD. The use of SF-36 questionnaire to assess quality of life. *Tsentral'noaziatskii meditsinskii zhurnal*. 1998;4-5:236-241. (In Russ.)].
6. Бокерия Л.А. Комбинированное лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов ангиогенеза. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*. 2004;5(11):326. [Bokeriya LA. Combined treatment of chronic lower limb ischemia using stimulants angiogenesis. *Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2004;5(11):326. (In Russ.)].
7. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Бочков Н.П. Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных индукторов ангиогенеза:

ближайшие и отдаленные результаты. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011;6(3):84. [Gavrilenko AV, Voronov DA, Bochkov NP. Complex treatment of patients with chronic lower limb ischemia using gene inducers of angiogenesis: early and late results. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011;6(3):84. (In Russ.)].

8. Талицкий К.А., Булкина О.С., Арефьева Т.И. и др. Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011;6(3):89-98. [Talitskii KA, Bulkina OS, Aref'eva TI i dr. The effectiveness of therapeutic angiogenesis in patients with chronic ischemia of the lower extremities. *Kletochnaya transplan-tologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011;6(3):89-98. (In Russ.)].
9. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсесян Е.Г., Исаев А.А., Деев Р.В. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(3):19-26. [Chervyakov YuV, Staroverov IN, Nersesyan EG, Isaev AA, Deev RV. The therapeutic angiogenesis in patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2012;18(3):19-26. (In Russ.)].
10. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. Влияние генной терапии на качество жизни и изменение объективных показателей кровоснабжения нижних конечностей у пациентов с периферическим атеросклерозом. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2015;8(4):318-324. [Chervyakov YuV, Staroverov IN, Vlasenko ON. Effect of gene therapy on quality of life and changes in objective indices of blood supply of lower limbs in patients with peripheral atherosclerosis. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2015;8(4):318-324. (In Russ.)].
https://doi.org/10.18499/2070-478x-2015-8-4-318-324
11. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н., Исаев А.А., Деев Р.В. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямой реваскуляризации и генной терапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(1):29-37. [Chervyakov YuV, Staroverov IN, Vlasenko ON, Isaev AA, Deev RV. Long-term results of treatment of patients with chronic ischemia of lower extremities by indirect revascularization and gene therapy. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2016;22(1):29-37. (In Russ.)].
12. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25(4):581-611.
https://doi.org/10.1210/er.2003-0027
13. Grundmann SJ, Piek J, Pasterkamp G. Arteriogenesis: basic mechanisms and therapeutic stimulation. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(10):755-766.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01861.x
14. Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FJ. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety of Intramuscular Injection of Hepatocyte Growth Factor Plasmid to Improve Limb Perfusion in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circulation*. 2008;118:58-65.
https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.727347
15. Tongers J, Roncalli JG, Losordo DW. Therapeutic Angiogenesis for Critical Limb Ischemia. *Microvascular Therapies Coming of Age*. 2008;118:9-16.
https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.784371
16. Westerweel PE. A study of neovascularization in the rat ischemic hindlimb using Araldite casting and Spalteholtz tissue clearing. *Cardiovasc Pathol*. 2005;14(6):294-297.
https://doi.org/10.1016/j.carpath.2005.07.007
17. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы. *Кардиологический вестник*. 2007;2(4):5-15. [Parfenova EV, Tkachuk VA. Therapeutic angiogenesis: Achievements, Challenges and Prospects. *Kardiologicheskii vestnik*. 2007;2(4):5-15. (In Russ.)].
18. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2000;6(4):389-395.
19. Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е. Червяков Ю.В., Староверов И.Н.Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIБ—III фаза клинических испытаний). *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011;6(3):76-83. [Shval'b PG, Gavrilenko AV, Kalinin RE, Chervyakov YuV, Staroverov IN. Efficacy and safety of Neovasculgen in complex therapy of patients with chronic ischemia of the lower extremities (IIB—III phase of clinical trials). *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011;6(3):76-83. (In Russ.)].
20. Деев Р.В., Червяков Ю.В., Калинин Р.Е., Исаев А.А. Теоретические и практические аспекты препарата на основе нуклеиновой кислоты, кодирующей фактор роста эндотелия сосудов («Неоваскулген»). Электронный журнал *ANGIOLOGIA.ru*. 2011;1:43-50. Ссылка активна на 02.03.2017. Доступно по: http://www.angiologia.ru/journal_angiologia/001_2011/ [Deev RV, Chervyakov YuV, Kalinin RE, Isaev AA. Teoreticheskie i prakticheskie aspekty preparata na osnove nukleinovoi kisloty, kodiruyushchei faktor rosta endoteliya sosudov («Neovaskulgen»). Elektronnyi zhurnal *ANGIOLOGIA.ru*. 2011;1:43-50. Ssylka aktivna na 02.03.2017. Dostupno po:
http://www.angiologia.ru/journal_angiologia/001_2011/ (In Russ.)]
21. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Грязнов С.В. Безопасность и эффективность краткосрочного генно-терапевтического препарата у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011;4(4):23-27. [Shval'b PG, Kalinin RE, Gryaznov SV. The safety and effectiveness of short-term gene therapeutic drug in patients with chronic lower limb ischemia. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2011;4(4):23-27. (In Russ.)].

Поступила 15.05.17