

Стимуляция неоваскулогенеза – новое направление в лечении хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей

Б.С.СУКОВАТЫХ, А.Ю.ОРЛОВА

Neovascuogenesis stimulation is a new trend in the treatment of chronic arterial occlusive diseases of lower extremities

B.S.SUKOVATYKH, A.Yu.ORLOVA

Курский государственный медицинский университет

Проведен анализ экспериментального исследования на 70 крысах-самцах линии Вистар и результатов обследования и лечения 30 больных с хронической ишемией нижних конечностей, причиной которой был облитерирующий атеросклероз. Экспериментальные животные были разделены на три группы: интактную, контрольную и опытную. Хроническую ишемию задней конечности моделировали путем иссечения магистрального сосуда, включающего бедренную, подколенную и начальные отделы артерий голени. В контрольной группе животных после моделирования ишемии лечение не проводилось. В исследуемой группе крысам вводили плазму, обогащенную тромбоцитами в мышцы бедра и голени. Установлено, что внутримышечное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в ишемизированную конечность животных увеличивает уровень микроциркуляции в 2,4 раза и снижает площадь некроза мышц в 2,4 раза на 28-е сутки эксперимента. У больных производили забор 500 мл крови, из которой изготавливали плазму, обогащенную тромбоцитами. В ишемизированную конечность по ходу глубокой артерии бедра и подколенной артерии под ультразвуковым контролем вводилось по 100 мл аутоплазмы. Вторая конечность была контрольной. У больных после лечения объемный кровоток в исследуемой конечности увеличился в 1,4 раза; магистральный кровоток - в 1,3 раза; уровень микроциркуляции - в 1,2 раза.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей - обогащенная тромбоцитами аутоплазма

An analysis of experimental investigation of 70 male Vistar rates and results of examination and treatment of 30 patients suffered by chronic low limbs ischemia caused by atherosclerosis has been completed. All experimental animals were divided into three groups: healthy, control, and investigated respectively. A chronic limb ischemia was achieved by excision of the main vessel such as femoral, popliteal, and upper part of calf vessels. Having achieved an ischemia a treatment was not done in the control group. Whereas animals of the control group received injection of platelet enriched autoplasm into the calf and thigh muscles. It was discovered that intramuscular injection of platelet enriched autoplasm into the animal's ischemic limb increases microcirculation level 2,4 times and decreases area of muscular necrosis by 2,4 times to 28 experimental day. In patients 500 ml of blood were derived, from which a platelet enriched plasma was made. 100 ml of the plasma were injected under ultrasound guidance along the deep femoral and popliteal arteries of the more 2nd "b" degree ischemic limb. A contralateral limb was used as a control group. After the treatment a blood flow volume was increased 1,4 times, main 885,08- in 1,3 times, and microcirculation level - in 1,2 times.

Key words: chronic low limb ischemia - platelet enriched autoplasm

Хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) в России страдают около 3 миллионов человек. Несмотря на все достижения ангиологии и сосудистой хирургии у 140-150 тысяч развивается критическая ишемия конечностей, которая приводит к высокой ампутации и потере конечностей у 30-40 тысяч ежегодно [4]. Это свидетельствует о том, что реконструктивная хирургия сосудов имеет определенные границы эффективности и пути дальнейшего улучшения результатов лечения следует искать в разработке принципиально новых технологий, одной из которых является стимуляция ангиогенеза в ишемизированных тканях [1, 5].

Ишемия тканей является одним из пусковых механизмов ангиогенеза [2]. Неоваскулогенез – при-

способительная реакция организма, направленная на развитие коллатерального кровотока и позволяющая у определенной части больных сохранить ишемизированную конечность [3]. В настоящее время в России и за рубежом проводятся многочисленные исследования по изучению стимуляции неоваскулогенеза введением в организм ангиогенных факторов роста [6, 7], культур эндотелиальных клеток и трансформированных генов [1]. Однако эти исследования в основном носят экспериментальный характер, а их методы не доступны практическому здравоохранению.

Известно, что в тромбоцитах в большом количестве содержатся факторы роста, стимулирующие образование новых сосудов: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибро-

бластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF), сосудистый фактор проницаемости (VPF), эпидермальный фактор роста (EDGF) [3].

Цель исследования: разработать способ стимуляции неоваскулогенеза в ишемизированных нижних конечностях при помощи аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами.

Материалы и методы

Проведен анализ экспериментального исследования на 70 крысах-самцах линии Вистар и результатов обследования и лечения 30 больных с хронической ишемией нижних конечностей, причиной которой был облитерирующий атеросклероз, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии МУЗ ГКБ СМП г. Курска в 2008-2009 гг.

Экспериментальные животные были разделены на три группы: интактную (n=10), контрольную (n=30) и опытную (n=30). Хроническую ишемию задней конечности моделировали по ранее разработанной методике путем иссечения магистрального сосуда, включающего бедренную, подколенную и начальные отделы артерий голени [12].

Оценка уровня микроциркуляции в мышцах голени крыс выполнялась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Исследование осуществляли при помощи лазер-доплеровского флоуметра «Вiorac-systems MP-100» и датчика «TSD-144». Запись и обработка данных производилась при помощи программы AcqKnowledge 38. Исследование выполняли под наркозом хлоралгидратом в дозе 250-300 мг/кг, который вводили внутривенно в виде водного раствора. После наступления наркотического сна иссекали участок кожи на передне-латеральной поверхности правой голени задней конечности. Животное укладывали на противоположную сторону. Датчик вплотную приставляли к мышце и проводили флоуметрию. Уровень микроциркуляции регистрировали в пяти точках. Из полученных пяти значений выводили среднее, которое вносили в протокол и принимали за уровень микроциркуляции в мышцах голени у данного животного.

В интактной группе проводили оценку уровня микроциркуляции, морфологическое исследование нормальной мышечной ткани животного. В контрольной группе животных после моделирования ишемии лечение не проводилось. В исследуемой группе крысам вводили плазму, обогащенную тромбоцитами, по 0,15 мл в мышцы бедра и голени через 3 часа и трое суток после операции.

Плазму, обогащенную тромбоцитами, готовили непосредственно перед введением по следующей методике: у одной крысы брали кровь из правого желудочка в объеме 5-7 мл в пробирку с гепарином, центрифугировали ее при скорости 1000 оборотов в минуту в течение 10 минут при величине фактора разделения 400 g.

Животных контрольной и исследуемой групп выводили из эксперимента на 10, 21 и 28-е сутки (по 10 крыс из группы на каждый срок наблюдения). На этих сроках производили ЛДФ голени оперированной конечности; мышцу, в которой только что зарегистрировали уровень микроциркуляции, забирали для морфологического исследования.

Клиническая апробация разработанной технологии лечения субкритической ишемии конечности проведена у 30 пациентов, вошедших в пилотное исследование при их информированном согласии. Все пациенты были мужского пола в возрасте от 48 до 72 лет. Продолжительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 10 лет и составила в среднем $6,5 \pm 0,5$ года.

Критериями включения пациентов в исследуемую группу были: 1) хроническая субкритическая ишемия одной из нижних конечностей IIБ, другой – IIА степени; 2) наличие магистрального кровотока по глубокой артерии бедра и коллатерального кровотока по подколенной артерии. Критериями исключения явились: 1) критические ишемические расстройства на стопе и голени; 2) наличие сахарного диабета с синдромом диабетической стопы; 3) ампутация конечности на уровне бедра или верхней трети голени.

Всем больным на протяжении стационарного лечения проводился комплекс стандартной консервативной терапии, направленный на улучшение реологических свойств крови. В одну из нижних конечностей, более ишемизированную (исследуемую) под ультразвуковым контролем вводилась аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, по ходу глубокой бедренной и подколенной артерий. Нижняя конечность, менее ишемизированная, в которую аутоплазма не вводилась, считалась контрольной.

Технология изготовления и лечения аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, заключается в следующем. В асептических условиях перевязочной у пациента из локтевой вены забираем 500 мл крови в специальные контейнеры «Гемокон», предназначенные для забора донорской крови. Производим мягкое центрифугирование полученной крови, с величиной фактора разделения 400 g в течение 10-15 мин. при температуре 22о С (раздел 7.5. «Инструкции по применению компонентов крови», утвержденной приказом Минздрава РФ от 25 ноября 2002 г. N 363). После процедуры кровь разделяется на две фракции: плазму и эритроциты. В свою очередь плазма имеет два слоя: поверхностный (бедный тромбоцитами) и глубокий (богатый тромбоцитами). Не разделяя слои, отцентрифугированную кровь помещаем в плазмоекстрактор, с помощью которого плазма отделяется от эритроцитарной массы в отдельный контейнер. Производится забор обеих слоев плазмы: богатой и бедной тромбоцитами. После перемешивания количество тромбоцитов в 1 мл равно 800 тыс. Аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, набираем в одноразовые шприцы по 50 мл. За

время приготовления аутоплазмы пациент получает инфузионную терапию в объеме 200 мл 0,9% раствора NaCl. После манипуляции больного транспортируем в ультразвуковой кабинет на кресле-каталке и укладываем на спину. Проводим обработку паховой области на стороне пораженной конечности антисептиком, обкладываем стерильным материалом, затем ультразвуковым датчиком лоцируем общую и глубокую бедренную артерии. В кожу и глубжележащие ткани паховой области по ходу артерии вводим анестетик. Берем иглу со шприцем с заранее набранной аутоплазмой и под ультразвуковым контролем продвигаем по ходу глубокой бедренной артерии, распределяя аутоплазму в рядом расположенных мышцах и создавая вокруг нее аутоплазмоинфильтрат объемом 100 мл. Накладываем асептическую повязку. Затем больного переворачиваем на живот, обрабатываем подколенную область на стороне пораженной конечности антисептиком, обкладываем стерильным материалом. После этого ультразвуковым датчиком лоцируем подколенную артерию. В кожу и глубжележащие ткани подколенной области по ходу артерии вводим анестетик. Берем иглу со шприцем с заранее набранной аутоплазмой и под ультразвуковым контролем продвигаем по ходу подколенной артерии, распределяя аутоплазму вокруг нее в мягких тканях, также создавая аутоплазмоинфильтрат объемом 100 мл. Накладываем асептическую повязку. Пациента транспортируем в палату.

Диагностическая программа включала реовазографию, фотоплетизмографию, доплерографию, ультразвуковое ангиосканирование. Об эффективности лечения судили по динамике реовазографического индекса (РИ), фотоплетизмографического индекса (ФИ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), которые определяли до и через 6 месяцев после лечения у больных на обеих нижних конечностях.

Результаты лечения оценивались на основании степени изменения клинического статуса по отношению к периоду доклеточной терапии по шкале Rutherford et. al., которая рекомендована в качестве стандарта Российским обществом ангиологов и сосудистых хирургов [10]. В соответствии с международными рекомендациями проведена оценка "качества жизни" больных до и через 6 месяцев после лечения на основании анкетного обследования пациентов с помощью опросника MOS SF-36, нормированного для

сосудистых больных (Российский консенсус, Москва, 2001 г.). Для сравнения использовались показатели «качества жизни» в контрольной группе лиц (n=30) без хронической ишемии нижних конечностей, рандомизированных по полу, возрасту и сопутствующей патологии.

Результаты и их обсуждение

Динамика уровня микроциркуляции в группах экспериментальных животных представлена в таблице 1.

Из таблицы видно, что по сравнению с группой интактных животных уровень микроциркуляции в контрольной группе на 10-е сутки был ниже в 2,6 раза, на 21-е – в 1,7 раза; 28-е – в 1,5 раза. При сопоставлении данных показателей микроциркуляции между исследуемой и контрольной группами оказалось, что уровень микроциркуляции в опытной группе на 10-е сутки был выше в 2,3 раза; на 21-е – в 1,9 раза; на 28-е – в 2,4 раза.

Микроскопическое исследование удаленных мышц в контрольной серии животных показало следующее. На 10-е сутки в пораженных мышцах обнаруживались крупные участки некроза (площадь поражения составила $27,5 \pm 5\%$ от всей площади мышц), на периферии которых и в их глубине имелась картина тяжелого воспаления в виде выраженной инфильтрации сегментоядерных нейтрофилов. На 21-е сутки вокруг зоны некроза происходило интенсивное образование грануляционной ткани, богатой сосудами капиллярного типа. Зона некротизированной ткани на этом сроке уменьшалась до $11 \pm 1\%$ от площади всей мышцы. На 28-е сутки зона некротизированной ткани уменьшалась до $8,5 \pm 1,5\%$ от площади среза, наблюдалось большое количество регенерирующих миобластов.

Гистологическое исследование пораженных мышц ишемизированных конечностей в опытной группе показало следующее. На 10-е сутки площадь некроза была в 2 раза меньше, чем в контрольной группе, составляя всего лишь $14 \pm 2\%$ от площади мышц. Воспалительная реакция носила преимущественно продуктивный характер и характеризовалась выраженным разрастанием грануляционной ткани, богатой капиллярами. Отмечалось большое количество регенерирующих миобластов по периферии некротизированной мышечной ткани уже на 10 сутки экс-

Таблица 1

Влияние интрамускулярного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, на уровень микроциркуляции у животных с экспериментальной ишемией

Группа животных	Уровень микроциркуляции в послеоперационном периоде		
	10 сутки	21 сутки	28 сутки
Интактная (n=10)	535,22±17,53	535,22±17,53	535,22±17,53
Контрольная (n=30)	209,20±6,45**	312,08±14,03**	369,56±14,64**
Опытная (n=30)	480,34±25,39*	594,42±21,73*	885,08±42,17*

Примечание: ** – $p < 0,001$ между показателями в контрольной и интактной группах;

* – $p < 0,05$ между показателями в опытной и контрольной группах.

перимента. На 21-е сутки площадь некротизированных участков составляла $7,5 \pm 2,5\%$ от площади мышц и была в 1,5 раза меньше чем в контрольной группе. Грануляционная ткань глубоко врастала в резорбируемую некротизированную ткань. На 28-е сутки в окружающих непораженных мышцах отмечалась пролиферация капилляров, не связанных с грануляционной тканью, площадь некротизированной ткани составляла $3,5 \pm 1,5\%$ от площади всех мышц. Следовательно, на 28-е сутки зона некроза мышц в опытной группе уменьшилась в 2,4 раза по сравнению с контрольной в результате пролиферации капилляров.

Все больные перенесли малоинвазивное хирургическое вмешательство по предложенной технологии без осложнений. На следующий день пациенты отмечали лишь умеренную болезненность в местах инъекций, гиперемии кожи, повышения локальной температуры не наблюдалось.

Результаты исследования периферической гемодинамики и микроциркуляции представлены в таблице 2.

Из таблицы видно, что инструментальные показатели статистически достоверно не отличались в контрольных нижних конечностях до и через 6 месяцев после стандартного лечения, а в исследуемых конечностях отмечались достоверные различия по показателям, в сравнении с периодом доклеточной терапии. Объемный кровоток (по данным РИ) в пролеченной конечности увеличился на $0,12 \pm 0,01$; магистральный кровоток (по данным ЛПИ) – на $0,15 \pm 0,01$; уровень микроциркуляции (по данным ФИ) – на $7,2 \pm 2,2\%$.

Результаты оценки степени изменения клинического статуса по отношению к периоду до клеточной терапии представлены в таблице 3.

Из таблицы видно, что значительного улучшения клинического статуса больных достигнуть не удалось. В 83,3% случаев был достигнут результат с «умеренным» улучшением и в 16,7% – с «минимальным» улучшением. Через 6 месяцев после клеточной терапии все больные отметили снижение интенсивности болевого синдрома при ходьбе и потепление кожных покровов стопы в исследуемой конечности. Повышение температуры кожных покровов стопы сохранялось в течение всего периода наблюдения у всех пациентов. Дистанция безболевого ходьбы увеличилась в среднем со 100 до 500 метров у 17 (55,7%) больных только через 4-6 месяцев после лечения. У остальных 13 (43,3%) дистанция безболевого ходьбы осталась на прежнем уровне.

Результаты оценки «качества жизни» пациентов представлены в таблице 4. По данным таблицы видно, что у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей до лечения показатели «качества жизни» статистически достоверно снижены по всем шкалам: физическая функция (ФФ) – на 67,9%; ролевое функционирование (РФ) вследствие физических проблем и общее ощущение здоровья (ООЗ) – на 65,3%; болевой фактор (БФ) – на 69; жизненная активность (ЖА) – на 51,3%; социальное функционирование (СФ) – на 66,6%; психическое здоровье (ПЗ) – на 42,7%; ролевые ограничения, обусловленные эмоциональным состоянием (ЭР), – на 29,5%. Показатели «физический компонент здоровья» (ФКЗ) и «психологический компонент здоровья» (ПКЗ) до лечения статистически достоверно снижены, соответственно, на 47,5% и 35,6%. У больных после лечения отмечается статистически достоверное увеличение показателей шкал: ФБ – на 29,1%; ОЗ – на 33,5%; ЖА – на 33,0%; СФ – на 26,9%; РФ – на

Таблица 2

Динамика показателей периферической гемодинамики и микроциркуляции у больных с хронической ишемией после лечения аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами (n=30)

Показатели гемодинамики и микроциркуляции	До лечения		После лечения	
	Контрольная конечность	Исследуемая конечность	Контрольная конечность	Исследуемая конечность
РИ	$0,47 \pm 0,06$	$0,29 \pm 0,05^*$	$0,49 \pm 0,07$	$0,41 \pm 0,06^{**}$
ЛПИ	$0,73 \pm 0,15$	$0,55 \pm 0,13^*$	$0,73 \pm 0,15$	$0,7 \pm 0,14^{**}$
ФИ (%)	$47,5 \pm 2,1$	$39,35 \pm 2,4^*$	$48,5 \pm 2,1$	$46,55 \pm 4,6^{**}$

Примечание: * – $p < 0,05$ между показателями в исследуемой и контрольной конечности до лечения;

** – $p < 0,05$ между показателями в исследуемой конечности после и до лечения.

Таблица 3

Динамика клинического статуса больных ХОЗАНК после проведенного лечения

Баллы	Эффективность	Исследуемая группа больных (n=30)
+3	Значительное улучшение	–
+2	Умеренное улучшение	25 (83,3%)
+1	Минимальное улучшение	5 (16,7%)
0	Без изменений	–
-1	Минимальное ухудшение	–
-2	Умеренное ухудшение	–
-3	Значительное ухудшение	–

Таблица 4

Оценка «качества жизни» больных до и через 6 месяцев после лечения

Шкала SF-36	Контрольная группа (n=30)	Больные до лечения (n=30)	Больные после лечения (n=30)
Физическое функционирование (ФФ)	96,0±1,7	30,8±2,1#	32,01±3,4
Роль в социальном функционировании (РФ)	90,2±1,8	31,3±3,9#	37,04±2,3 *
Фактор боли (ФБ)	89,4±2,1	27,7±1,5#	39,07±1,7*
Общее ощущение здоровья (ООЗ)	73,2±1,9	25,4±5,6#	38,18±6,1*
Жизненная активность (ЖА)	60,2±2,8	29,3±3,9#	43,7±0,9*
Социальное функционирование (СФ)	84,2±3,2	28,1±5,8#	38,43±1,2*
Психическое здоровье (ПЗ)	62,4±1,2	35,8±2,1#	34,56±2,4
Эмоциональная роль (ЭР)	61,1±1,7	43,1±1,3#	29,71±1,8
Физический компонент здоровья (ФКЗ)	60,2±1,8	31,6±1,9#	38,6±2,1*
Психический компонент здоровья (ПКЗ)	49,1±1,8	31,6±2,1#	39,43±3,2*

Примечание: # – $p < 0,001$ в сравнении с показателями в контрольной группе;

* – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения

15,5%; ФКЗ – на 18,1%; ПКЗ – на 19,9%. Положительный эффект больные начинают отмечать через 6 месяцев после лечения.

Таким образом, позитивное воздействие плазмы, обогащенной тромбоцитами, обусловлено нахождением в ее составе полипептидных факторов роста. При сопоставлении полученных нами результатов исследования с литературными данными [9, 11] механизм

действия плазмы, обогащенной тромбоцитами, на не-оангиогенез можно представить следующим образом (рис. 1). Ответной реакцией организма на ишемию тканей является образование новых сосудов. Новые сосуды сначала возникают как капилляры, которые ответвляются от уже имеющихся мелких сосудов. Процесс ангиогенеза представляет собой реакцию на специфические сигналы. Эндотелиальные клетки,

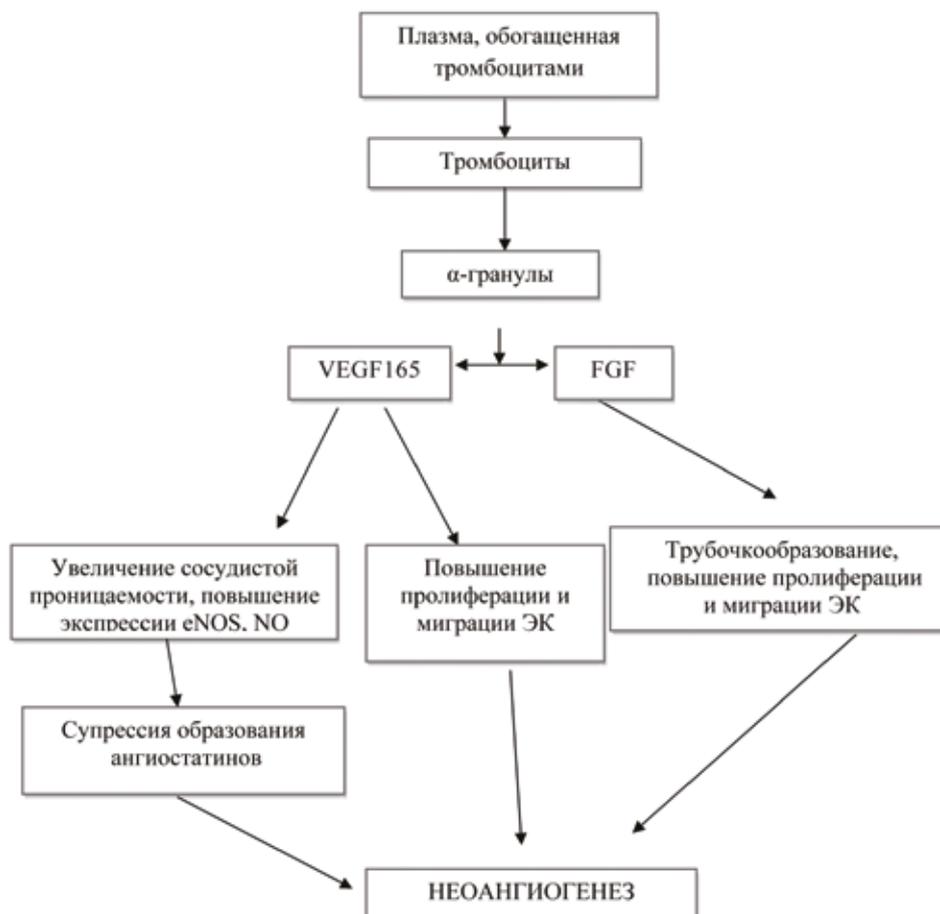


Рис. 1. Механизм действия плазмы, обогащенной тромбоцитами, на не-оангиогенез.

которые сформируют новый капилляр, отрастают от стенки существующего капилляра или небольшой вены, выпускают сначала тонкие, длинные псевдоподии. После введения аутоплазмы в ишемизированные ткани адгезия тромбоцитов происходит именно на эндотелиальные клетки формирующегося капилляра. После адгезии из тромбоцитов выделяются альфа-гранулы, в которых содержатся факторы роста.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF165) индуцирует увеличение сосудистой проницаемости, синтазы (eNOS), приводящей к образованию оксида азота (NO), разрыхление базальной мембраны и экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов. Все это способствует миграции макрофагов, гладкомышечных клеток, предшественников эндотелиальных клеток (ЭК) и, в итоге, образованию нового сосуда.

Похожие биологические эффекты имеет действующий в синергизме с эндотелиальным фактором роста фибробластов (FGF). Под воздействием факторов роста образуется массивный отросток, отходящий от капилляра, который позже становится полым и превращается в трубку. Этот отросток продол-

жает удлиняться до тех пор, пока не встретится другой капилляр, с которым он соединяется, создавая путь для циркуляции крови [8].

Выводы

1. Внутримышечное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в ишемизированную конечность животных увеличивает уровень микроциркуляции и снижает площадь некроза мышц в 2,4 раза на 28-е сутки эксперимента.

2. У больных ХОЗАНК после введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, по ходу глубокой бедренной и подколенной артерий объемный кровоток в исследуемой конечности увеличился в 1,4 раза; магистральный кровоток – в 1,3 раза; уровень микроциркуляции – в 1,2 раза.

3. После применения разработанного способа лечения у 100% больных отмечалось улучшение клинического статуса (у 16,7% – до уровня минимального улучшения, а у 83,3% – до уровня умеренного улучшения), физический компонент здоровья повысился на 18,1%, психологический компонент здоровья – на 19,9% по сравнению с периодом до лечения.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Еремеева Н.В. Современное состояние и перспективы использования ангиогенеза в лечении ишемической болезни сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2000; 2: 57-61.
2. Бузиашвили Ю.И. Ангиогенез, как антиишемический фактор. Кардиология 2000; 12: 82–86.
3. Давыденко В.В., Мачс В.М. Стимулированный ангиогенез – новое направление в лечении при ишемических состояниях. Вестник хирургии им. И.И.Грекова 2000; 4: 117–120.
4. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина 1997; 160.
5. Шевченко Ю.Л. Медико-биологические и физиологические основы клеточных технологий в сердечно-сосудистой хирургии. СПб.: Наука 2006; 287.
6. Al-Khalidi A. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood flow in chronic limb ischemia model. Ann. Thorac. Surg. 2003; 75; 1: 204-209.
7. Asahara T. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. EMBO J. 1999; 18: 3964-3972.
8. Hansen-Smith F. M., Hudlicka O., Egginton S. In vivo angiogenesis in adult rat skeletal muscle: early changes in capillary network architecture and ultrastructure. Cell Tissue Res. 1996; 286; 1: 123-136.
9. Iba. O. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs. Circ. 2002; 106: 2019-2025.
10. Rutherford R.B. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. J. Vasc. Surg. 1997; 26: 516-538.
11. Sandberg T. Paracrine stimulation of capillary cell migration tissue involves epidermal growth factor and is mediated via urokinase plasminogen activator receptor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86; 4: 1724-1730.
12. Sugano C. Intramuscular gene transfer of soluble tumor necrosis factor- α activates vascular endothelial growth factor receptor and accelerates angiogenesis in a rat model hindlimb ischemia. Circulation 2004; 109: 797-802.

Поступила 29.05.2010 г.

Информация об авторах

1. Суковатых Борис Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета; e-mail: kaf.obsh_hir@kurskmed.com
2. Орлова Анжелика Юрьевна – очный аспирант кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета; e-mail: kaf.obsh_hir@kurskmed.com