

УДК 616.13-004.6-08

**М.В. ПЛОТНИКОВ<sup>1,2</sup>, А.В. МАКСИМОВ<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36

## Лечение заболеваний периферических артерий с использованием прогениторных клеток

**Плотников Михаил Викторович** — ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии № 1, тел. (843) 237-32-76, e-mail: plotnikov\_mv@bk.ru<sup>1,2</sup>

**Максимов Александр Владимирович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением сосудистой хирургии № 1, доцент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, тел. (843) 237-32-51, e-mail: maks.av@mail.ru<sup>1,2</sup>

*Заболевания периферических артерий характеризуются высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью. Стандартным лечением облитерирующих заболеваний периферических артерий является хирургическое или эндоваскулярное. Однако 30% пациентов выполнение хирургического вмешательства невозможно ввиду дистального поражения артериального русла либо по причине высокого риска при выполнении операции. Выделение клеток-предшественников из костного мозга для стимуляции ангиогенеза, возможно, становится новой стратегией лечения таких пациентов. В настоящее время существует ряд клинических исследований по применению клеток-предшественников при окклюзирующей патологии периферических и коронарных артерий. В исследованиях внутримышечная трансплантация явилась предпочтительной и считается относительно безопасным, доступным и эффективным способом стимуляции ангиогенеза у пациентов с дистальными формами заболевания периферических артерий.*

**Ключевые слова:** ЗПА, КИНК, клеточная терапия, прогениторные клетки.

**M.V. PLOTNIKOV<sup>1,2</sup>, A.V. MAKSIMOV<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012

## Treatment of peripheral arterial diseases using progenitor cells

**Plotnikov M.V.** — Assistant Lecturer of the Department of Cardiology, Endovascular and Cardiovascular Surgery, vascular surgeon of the Vascular Surgery Department № 1, tel. (843) 237-32-76, e-mail: plotnikov\_mv@bk.ru<sup>1,2</sup>

**Maksimov A.V.** — Cand. Med. Sc., Head of the Vascular Surgery Department № 1, Assistant Professor of the Department of Cardiology, Endovascular and Cardiovascular Surgery, tel. (843) 237-32-51, e-mail: maks.av@mail.ru<sup>1,2</sup>

*Peripheral arterial diseases (PAD) is a highly prevalent atherosclerotic syndrome associated with significant morbidity and mortality. Standard treatment for PAD is surgical or endovascular revascularization. However, up to 30% of patients are not candidates for such interventions, due to high operative risk or unfavorable vascular involvement. Bone-marrow derived stem and progenitor cells have been identified as a potential new therapeutic option to induce angiogenesis. These findings prompted clinical researchers to explore the feasibility of cell therapies in patients with peripheral and coronary artery disease in several small trials. Current literature is supportive of intramuscular bone marrow cell administration as a relatively safe, feasible, and possibly effective therapy for patients with PAD who are not subjects for conventional revascularization.*

**Key words:** PAD, CLI, cell therapy, progenitor cells.

Частота заболеваний периферических артерий (ЗПА) достигает в популяции 10% [1]. Современные эпидемиологические исследования отмечают рост количества больных ЗПА с начала века более чем на 23% [2]. Четверть пациентов с ЗПА имеет прогрессирующий характер течения

заболевания, что при отсутствии адекватной медицинской помощи приводит к развитию критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [3]. Развитие КИНК резко повышает риск потери конечности, что в конечном счете приводит к глубокой инвалидизации пациентов или их гибели.



Активная хирургическая тактика лечения ЗПА является по-прежнему приоритетной, что подтверждается большим количеством клинических и эпидемиологических исследований с высоким уровнем доказательности. Рекомендации по лечению ЗПА и отдаленный прогноз лечения отражен в североамериканских, европейских и национальных согласительных документах [4, 5].

Технический и клинический успех реконструкций аорто-бедренного сегмента в настоящее время достигает 100% [6] при 10-летней кумулятивной проходимости 80-90% [7]. Результаты хирургического лечения инфраингвинальных поражений менее оптимистичны. Несмотря на совершенствование оперативной техники и создания новейших кондуитов, 5-летняя проходимость бедренно-подколенных шунтов составляет от 50 до 80% [8].

Хирургическое лечение ЗПА до сих пор имеет неразрешенные проблемы. Около 30% пациентов имеют ограничения для выполнения прямой реваскуляризации конечности, прежде всего по причине поражения дистального русла [5]. Методы не прямой реваскуляризации (десимпатизация, реваскуляризирующая остеоперфорация, артериализация венозной системы и пр.) ввиду недостаточной доказательной базы не рассматриваются экспертами как метод лечения ЗПА. Одним из путей решения данной проблемы может стать стимуляция ангиогенеза.

#### Механизмы ангиогенеза

Ангиогенез — это формирование капиллярной сети на основе активации и пролиферации эндотелиальных клеток под воздействием ишемии. Интенсивное исследование механизмов ангиогенеза начато благодаря открытиям Judah Folkman, который выявил зависимость прогрессирования опухолей от их васкуляризации [9]. Во всех патологических и физиологических процессах основным индуктором ангиогенеза выступает гипоксия тканей, которая опосредованно стимулирует секрецию гипоксия-индуцированных цитокинов, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) [10]. Главными эффекторами ангиогенеза являются моноциты, происходящие из костного мозга [11]. Их называют эндотелиальными клетками-предшественниками или эндотелиальными прогениторными клетками (ЭПК) [12]. В данном качестве могут выступить ЭПК, как мобилизованные из костного мозга и скелетной мышцы, так и циркулирующие в периферической крови.

Гипотеза о взаимодействии индукторов и клеток-предшественников при ишемии предложена Eric Wahlberg в его схеме ангиогенеза и ангиогенеза (2006) [13]. Под воздействием ишемии происходит выработка прогениторными клетками факторов роста, что вызывает VEGF-опосредованное увеличение проницаемости сосудов и экстравазацию белков плазмы. Это создает условия для миграции ЭПК. Пролиферация и миграция ЭПК — два важных эффекта воздействия VEGF. Когда эндотелиальные клетки достигают внеклеточного матрикса, они образуют тяжи с последующим формированием внутреннего просвета. Это достигается за счет истончения эндотелиальных клеток и слияния с существующими сосудами. В дальнейшем повышение напряжения силы сдвига, возникающее при окклюзии арте-

рии, приводит к активации молекул клеточной адгезии на циркулирующих ЭПК. Мигрирующие к вновь образующимся сосудам ЭПК обеспечивают процесс ангиогенеза необходимыми цитокинами и факторами роста, а также непосредственно участвуют в нем [14].

#### Доклинические исследования

Предполагаемые ЭПК впервые были выделены Asahara T. с соавт. из периферической крови человека (1997) [15]. Эти клетки обладали уникальным антигеном на своей поверхности, идентифицирующим их как прогениторную клетку, т.е. клетку-предшественник. На моделях ишемии у животных в зонах активного ангиогенеза были найдены гетерологичные, гомологичные и аутологичные ЭПК с данным антигеном. Эти результаты свидетельствовали о том, что трансплантированные ЭПК могут как непосредственно участвовать в ангиогенезе в зоне ишемизированных тканей (терапевтический ангиогенез), так и стимулировать аутологичное звено ангиогенеза за счет выработки факторов роста. Дальнейшие эксперименты показали, что количество циркулирующих ЭПК увеличивается в ответ на ишемию, и они были обнаружены во вновь образованных капиллярах и интерстиции артерии [16]. Однако основным недостатком исследователи считали, что ишемия конечностей на моделях была острой, а не хронической [17, 18]. Тем не менее обнадеживающие результаты доклинических исследований инициировало сразу несколько небольших клинических исследований у пациентов с ЗПА.

#### Клинические исследования

Первое сообщение о клиническом исследовании было выполнено Tateishi-Yuuyama E. с соавт. (2001) [19]. В этом исследовании все пациенты были разделены на 2 группы. Первая с унилатеральной ишемией (n=25) — получала трансплантацию мононуклеарных клеток костного мозга (КМ), с одной стороны, и физиологического раствора, с другой (контроль 1); вторая — с билатеральной ишемией (n=22), получала трансплантацию мононуклеарных клеток КМ, с одной стороны, и периферической крови (без цитокиновой мобилизации — контроль 2), с другой. Показатели кровоснабжения улучшились в той или иной степени у всех пациентов, получавших трансплантацию клеток КМ в отличие от «контрольных конечностей». Боли в покое уменьшились у 80% пациентов после трансплантации клеток КМ и остались у 85% пациентов после трансплантации клеток крови. Ангиографически отмечали развитие коллатерального кровообращения в 27 конечностях из 45 после трансплантации клеток КМ. Эти результаты сохранялись и при дальнейшем наблюдении в течение 24 недель. В биопсийном материале умершего от инфаркта пациента было выявлено, что введенные клетки активно пролиферируют и образуют новые сосуды и эндотелий, чего не наблюдалось на контрольной конечности.

Аналогичное по методологии исследование было опубликовано K. Esato с соавторами, но выполненное уже на пациентах (n=8) с хроническими заболеваниями периферических артерий, сопровождающимися трофическими расстройствами в виде язв (2002) [20].

Последующие клинические исследования ауто-трансплантации клеток КМ в большинстве своем носили характер «пилотных», однако все они констатировали улучшение параметров кровоснабжения конечности независимо от стадии ишемии и этиологии ЗПА [21].

Таким образом, костный мозг признан резервуаром прогениторных клеток для ауто-трансплантации, что обусловлено сравнительной легкостью и повторимостью процедуры забора клеточной массы при помощи пункции крыла подвздошной кости. Однако получаемый трансплантат отличался большой гетерогенностью за счет содержания в нем зрелых, созревающих и незрелых клеток, а также костно-мозгового матрикса. Это подвигло к изучению и выявлению фракции ЭПК, ответственной за ангиогенез.

Пристальное внимание уделено фракции мононуклеаров CD34+. Данный маркер клеток определяет их принадлежность к гемопоэтическому ростку, который участвует в том числе и в эмбриональном ангиогенезе [22]. Для повышения эффекта лечения исследователи старались получить для ауто-трансплантации фракцию мононуклеаров, обогащенную ГСК. С этой целью применялись различные способы сепарации пунктата костного мозга при помощи систем Ficoll, COBE, CS 3000-Plus, SmartPrep. Это позволило получить от 1,5 до 10 миллиардов мононуклеаров для трансплантации.

Рассматривать мононуклеары периферической крови (МПК) как клеточный материал для терапии ЗПА позволило исследование Matsui K. с соавт. (2003) [23]. В нем выяснено, что МПК по эффективности могут быть сравнимы с клетками КМ. Казалось бы, эти данные идут вразрез с результатами пилотного исследования, выполненного Tateishi Yuuata E. [19]. Однако данный результат был достигнут после суточной инкубации МПК для достижения секреции ими VEGF. Уровень VEGF повышался в сыворотке крови после «двойной» трансплантации инкубированных МПК и клеток КМ, чего не наблюдалось после введения только ядросодержащих клеток костного мозга.

Впервые о результатах применения аутологичной трансплантации ГСК методом мобилизации их из костного мозга в периферическую кровь сообщил Kudo F.A. (2003) [24], а затем Huang P.P. в 2004 году [25]. Теоретической предпосылкой для их клинического опыта стало выявление процесса резидентализации поврежденных сосудов на модели животного после введения рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (G-CSF), вследствие которого повышалось количество ГСК в периферической крови [26]. В клинических исследованиях после стимуляции с применением G-CSF количество CD34+ в периферической крови удалось увеличить в 100 раз. Внутримышечное введение мобилизованных МПК пациентам с КИНК привело к уменьшению или исчезновению болей, повышению кожной температуры, стимуляции заживления язв и предотвращению гангрены. Было выявлено улучшение показателей перфузии конечностей на основании доплерографии, перфузионного индекса и транскutánного напряжения кислорода, сохраняющийся на протяжении 3 месяцев.

Дальнейшие исследования ауто-трансплантации мобилизованных МПК установили их клиниче-

скую эффективность при лечении ЗПА не только атеросклеротического генеза, но и на фоне облитерирующего тромбангиита и сахарного диабета, позволив добиться сохранения конечности при КИНК более чем у 80% пациентов [27-29].

#### Источники клеток для трансплантации

В настоящее время имеются данные о преимуществе клеточной терапии ЗПА при применении ЭПК костного мозга и периферической крови, после стимуляции G-CSF в сравнении с высокоочищенной фракцией клеток CD 133 + или CD 34+ [28, 24]. Сравнительный анализ эффективности ЭПК периферической крови и костного мозга с точки зрения безопасности и эффективности, увеличение ЛПИ и дистанции безболевого ходьбы было проведено Huang с соавт. (2007) [28]. Значительное улучшение наблюдалось в обеих группах наблюдения: через 12 недель после имплантации зафиксировано повышение ЛПИ (разница  $0,06 \pm 0,01$ ;  $P < 0,0001$ ), кожной температуры (разница  $0,55 \pm 0,25$ ;  $P = 0,028$ ). Интенсивность болевого синдрома ( $0,57 \pm 0,15$ ;  $P < 0,0001$ ) значительно уменьшилась в группе пациентов, где применялись G-CSF-мобилизованные ЭПК периферической крови, в сравнении с группой, где применялись ЭПК костного мозга. Однако не выявлено никаких существенных различий между двумя группами по изменению дистанции ходьбы, индексу чрескожного напряжения кислорода, динамике заживления язв и частоты ампутаций.

Метаанализ Fadini с соавт. (2010), который включал исследования пациентов с ишемией напряжения, КИНК и облитерирующим тромбангиитом, не выявил существенных различий в клиническом эффекте трансплантации между пациентами, получавшими ЭПК мобилизованные из периферической крови или костного мозга [30].

При сравнительной оценке отдаленных результатов трансплантации ЭПК костного мозга и мобилизованных из периферической крови очевидно преимущества их друг перед другом не выявлено. Однако большее количество клеток CD34+ в трансплантате снижало риск ампутации и смерти у пациентов в отдаленном периоде [31].

#### Способы трансплантации клеточного материала

Практически во всех вышеперечисленных клинических исследованиях способом доставки клеточного материала к зоне ишемии явилось внутримышечное введение (инъекции равноразделенными дозами в равноудаленных точках). Предпочтение данному виду трансплантации, по-видимому, обусловлено имеющимся у клеток свойством к «хоумингу» — возврату клеток к «исходному местообитанию». Это свойство клеток отчетливо проявляется при внутривенной трансплантации костного мозга: 85% введенных клеток возвращается в костный мозг, который составляет всего 6% массы тела, а оставшиеся 15% распределяются между печенью, легкими, селезенкой и другими органами [32]. Кроме того, при введении в системный кровоток существует вероятность потенцирования патологического ангиогенеза (канцерогенез, обострение системных заболеваний) [9]. Как эффективные и безопасные описаны способы параартериального и внутриартериального введения, а также комбинированное — внутриартериальное + внутримы-

шечное [33]. Однако судьба введенных таким образом клеток не до конца известна.

#### Безопасность клеточной терапии

Мононуклеары костного мозга и мобилизованные из периферической крови являются основным источником аутотрансплантации для лечения ЗПА, но способы их получения имеют ряд недостатков. При заборе КМ из крыла подвздошной кости описаны случаи перфорации кишки, анемии [34]. Получение ЭПК периферической крови после цитокиновой стимуляции при помощи лейкофереза исключает подобные осложнения. Есть сообщения о том, что после введения гранулоцитарного колония-стимулирующего фактора по причине индуцированной полицитемии отмечены приступы стенокардии и острые артериальные тромбозы [35].

Попытка исследования безопасности клеточной терапии в отдаленном периоде выполнена на основании метаанализа Fadini с соавт. (2010). Установлено, что процедура трансплантации ЭПК костного мозга хорошо переносится, а наиболее частыми побочными реакциями являются локальные боли в месте пункции, купирующиеся нестероидными анальгетиками. Другим достаточно частым побочным эффектом была легкая анемия.

Использование ЭПК после стимуляции также не имеет значительных побочных эффектов, кроме гриппоподобных синдромов, миалгии и субфебрилитета. Fadini с соавт. (2010) заключили, что с учетом имеющихся данных существенных проблем безопасности данных видов трансплантации нет.

Исследование TACT (2008) сообщает, что 3-летняя выживаемость пациентов после клеточной терапии составила 80% у больных ЗПА атеросклеротического генеза и 100% у больных с об-

литерирующим тромбангиитом [36]. Сохранение конечности в течение трех лет констатировано у 60% пациентов с атеросклерозом и 91% пациентов с тромбангиитом. В исследовании не выявлено нежелательной неоваскуляризации и увеличения ожидаемой смертности.

В исследовании BONMOT-1 у 51 пациента с КИНК и высоким риском ампутации была выполнена трансплантация ЭПК костного мозга [29]. Период наблюдения — 3,2 года. Сохранение конечности составило 59% в течение 6 месяцев и 53% при последнем осмотре. С клинической точки зрения, наиболее важным результатом исследования является то, что пациенты с сохраненной конечностью на отдаленных сроках наблюдения имели лучшее значение показателя состояния дистального русла по Руттерфорду (4,9 балла исходно; 3,3 балла к 6 месяцам).

На основании приведенных выше данных можно констатировать, клеточная терапия может считаться безопасной процедурой с минимальными непосредственными и отдаленными побочными эффектами.

#### Заключение

Аутологичная клеточная терапия является перспективным методом лечения ЗПА. Особенно это представляется актуальным у пациентов с неоперабельными формами ЗПА, риском перехода заболевания в стадию КИНК и потери конечности.

Данные исследований подтверждают безопасность и эффективность этой методики. Дальнейшие клинические исследования и оценка отдаленных результатов позволят продолжить внедрение данного метода лечения в клиническую практику.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Selvin E., Erlinger T.P. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000 // *Circulation*. — 2004. — Vol. 10, 110 (6). — P. 738-43.
- Fowkes G.R., Rudan D., Rudan I., Aboyans V. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis // *The Lancet*. — 2013. — Vol. 382. — P. 1329-1340.
- Aquino R., Johnnides Ch., Makaroun M. et al. Natural history of claudication: Long-term serial follow-up study of 1244 claudicants // *J Vasc Surg*. — 2001. — Vol. 34. — P. 962-70.
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. — М., 2011. — 175 с.
- Norgren L. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. — 2007. — Vol. 45. — P. 5-67.
- Kashyap V.S., M.L. Pavkov, J.F. Bena et al. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction // *J. Vasc. Surg*. — 2008. — Vol. 48. — P. 1451-1457.
- Chiu K.W., Davies R.S., P.G. Nightingale et al. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aortoiliac occlusive disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. — 2010. — Vol. 39. — P. 460-471.
- Loh S.A., Howell B.S., Rockman C.B. et al. Mid- and long-term results of the treatment of infrainguinal arterial occlusive disease with precuffed expanded polytetrafluoroethylene grafts compared with vein grafts // *Ann. Vasc. Surg*. — 2013. — Vol. 27 (2). — P. 208-217.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N Engl J Med*. — 1971. — Vol. 285. — P. 1182-1186.
- Forsythe J.A., Jiang B.H., Iyer N.V. et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1 // *Mol Cell Biol*. — 1996. — Vol. 16 (9). — P. 4604-4613.
- Plum J., Yöder M.C. et al. Endothelial progenitor cells: identity defined? // *J. Cell. Mol. Med*. — 2009. — Vol. 3 (1). — P. 87-102.
- Rohde E., Malischnik C., Thaler D. et al. Blood monocytes mimic endothelial progenitor cells // *Stem. Cells*. — 2006. — Vol. 24 (2). — P. 357-367.
- Wahlberg Eric. Angiogenesis and arteriogenesis in limb ischemia // *J. Vasc. Surg*. — 2006. — Vol. 38 (1). — P. 198-203.
- van Royen N., Piek J.J., Buschmann I., Hoefler I. et al. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease // *Cardiovasc Res*. — 2001. — Vol. 49. — P. 543-553.
- Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // *Science*. — 1997. — Vol. 275. — P. 964-967.
- Takahashi T., Kalka C., Masuda H., Chen D. et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization // *Nat Med*. — 1999. — Vol. 5. — P. 434-438.
- Takagi Y., Omura T., Yoshiyama M., Matsumoto R. et al. Granulocyte-colony stimulating factor augments neovascularization induced by bone marrow transplantation in rat hindlimb ischemia // *J Pharmacol Sci*. — 2005. — Vol. 99. — P. 45-51.
- Zhang H., Zhang N., Li M., Feng H., Jin W., Zhao H. et al. Therapeutic angiogenesis of bone marrow mononuclear cells (MNCs) and peripheral blood MNCs: transplantation for ischemic hindlimb // *Ann Vasc Surg*. — 2008. — Vol. 22. — P. 238-247.
- Tateishi Yuyama E. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 427-435.
- Esato K. Neovascularization induced by autologous bone marrow cell implantation in peripheral arterial disease // *Cell. Transplant*. — 2002. — Vol. 11 (8). — P. 747-752.
- Хорев Н.Г., Елькомов В.А., Залозный Д.А. Терапевтический клеточный ангиогенез в лечении заболеваний периферических артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2011. — Т. 17, № 2. — С. 36-44.
- Takakura N., Watanabe T., Suenobu S. et al. A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis // *Cell*. — 2000. — Vol. 102 (2). — P. 199-209.
- Matsui K., Murakami Y., Yoshioka T. et al. Therapeutic angiogenesis by transplantation of autologous bone marrow and peripheral blood mononuclear cells in patients with peripheral arterial disease // *Int. J. Angiol*. — 2003. — Vol. 12 (3). — P. 155-161.
- Kudo A., Nishibe T., Nishibe M., Yasuda K. Autologous transplantation of peripheral blood endothelial progenitor cells (CD34+) for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia // *Int. Angiol*. — 2003. — Vol. 22. — P. 344-348.

25. Huang P.P., Li S.Z., Han M.Z. et al. Autologous transplantation of peripheral blood stem cells as an effective therapeutic approach for severe arteriosclerosis obliterans of lower extremities // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 91 (3). — P. 606-609.
26. Cho H.J., Kim H.S., Lee M.M. Mobilized endothelial progenitor cells by granulocyte-macrophage colony stimulating factor accelerate reendothelialization and reduce vascular inflammation after intravascular radiation // *Circ.* — 2003. — Vol. 108 (23). — P. 2918-2925.
27. Kim D.I., Kim M.J., Joh J.H. Angiogenesis facilitated by autologous whole bone marrow stem cell transplantation for Buerger's disease // *Stem. Cells.* — 2006. — Vol. 24 (5). — P. 1194-1200.
28. Huang P.P., Yang X.F., Li S.Z. Randomised comparison of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow-mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans // *Thromb Haemost.* — 2007. — Vol. 98 (6). — P. 1335-1342.
29. Amann B., Luedemann C., Ratei R., Schmidt-Lucke J.A. Autologous bone marrow cell transplantation increases leg perfusion and reduces amputations in patients with advanced critical limb ischemia due to peripheral artery disease // *Cell Transplant.* — 2009. — Vol. 18 (3). — P. 371-380.
30. Fadini G.P., Agostini C., Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 209. — P. 10-17.
31. Onodera R., Teramukai S., Tanaka S. Bone marrow mononuclear cells versus G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells for treatment of lower limb ASO: pooled analysis for long-term prognosis // *Bone. Marrow. Transplant.* — 2011. — Vol. 46 (2). — P. 278-284.
32. Barbash I.M. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium. Feasibility, cell migration, and body distribution // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 863-868.
33. Van Tongeren R.B., Hamming J.F., Fibbe W.E. Intramuscular or combined intramuscular/intra-arterial administration of bone marrow mononuclear cells: a clinical trial in patients with advanced limb ischemia // *J. Cardiovasc. Surg (Torino).* — 2008. — Vol. 49 (1). — P. 51-58.
34. Amann B., Luedemann C., Ratei R., Schmidt-Lucke J.A. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for induction of arteriogenesis for limb salvage in critical limb ischaemia // *Zentralbl Chir.* — 2009. — Vol. 134 (4). — P. 298-304.
35. Burns P., Lima E., Bradbury A.W. What constitutes best medical therapy for peripheral arterial disease? // *Eur. J. Endovasc. Surg.* — 2002. — Vol. 24 (1). — P. 6-12.
36. Matoba S., Tatsumi T., Murohara T., Imaizumi T., Katsuda Y., Ito M. et al. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia // *Am Heart J.* — 2008. — Vol. 156. — P. 1010-1018.