

DOI: 10.31082/1728-452X-2023-235-3-19-27

УДК 616.4-002.2-002.4-005.4-617.74

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Р.Ш. НУРАЛИН¹, <https://orcid.org/0000-0003-4264-486X>,
К.Б. СРАИЛОВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-2749-7021>,
Д.Р. НУРАЛЫ², <https://orcid.org/0000-0003-4868-8687>,
Т.Р. ЕКИБАЕВ³, <https://orcid.org/0009-0005-2535-378X>,
Н.Т. АШИМОВ⁴, <https://orcid.org/0009-0003-9589-8713>,
Б.Н. РАИМКУЛОВ⁵, <https://orcid.org/0009-0005-8340-3167>,
З.Х. ТАНАТ⁶, <https://orcid.org/0009-0001-7721-9903>,
С.Т. ДОСЫМ⁷, <https://orcid.org/0009-0006-3741-2094>

¹Научно-клинический центр «Диабетическая стопа», г. Алматы, Республика Казахстан,²Медицинский факультет Университета Дебрецена, Дебрецен, Венгрия,³АО «Казахский научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», г. Алматы, Республика Казахстан,⁴НАО «Казахский Национальный университет им. аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан,⁵НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан,⁶НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан,⁷НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Введение. Диабетическая ангиопатия – это сосудистое поражение, которое встречается у людей, страдающих сахарным диабетом. При диабете постепенно происходит накопление холестерина и кальция в стенках артерий, что приводит к их непроходимости и нарушению кровоснабжения тканей.

Цель исследования. Изучить возможность и эффективность применения клеточных технологий, а также безопасность использования аутологичных моноклеарных клеток (АМК) костного мозга, прекоиндированных рекомбинантным человеческим эритропоэтином (пЭПО) в комбинированном лечении диабетической ангиопатии нижних конечностей (ДАНК).

Материал и методы. 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.

Результаты исследования. При динамическом наблюдении у пациентов основной группы нарушение проходимости пролеченных артериальных сегментов было диагностировано только через 3 и 6 месяцев в 1 (7,7%) и 2 (15,4%) случаях, соответственно. Несмотря на выявленные реокклюзии, все нарушения были морфологическими и не сопровождались рецидивом клинических проявлений ДАНК. Рецидив синдрома диабетической стопы, ассоциированный с синдромом ишемии-реперфузии, наблюдался у 2 (15,4%) пациентов в течение 1 месяца после аутоцитотерапии АМК пЭПО. Однако у пациентов контрольной группы через 1, 3 и 6 месяцев нарушение проходимости пролеченных артериальных сегментов было диагностировано в 1 (9,1%), 2 (18,2%) и 5 (45,5%) случаях, соответственно, из которых только у 4 (36,4%) пациентов нарушения были морфологическими и не сопровождались рецидивом клинических проявлений критической ишемии конечности. У остальных пациентов данной категории был выявлен рецидив симптомов и признаков ишемии.

Выводы. У больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей после проведенной аутоцитотерапии АМК пЭПО отмечено достоверное повышение заживления раневых дефектов через 90 дней. 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.

Ключевые слова: сахарный диабет, ангиопатия нижних конечностей, диабетическая стопа, критическая ишемия, заживление язв, ангиогенез, трансфер генов, факторы роста, клеточная терапия, диабетическая ангиопатия, моноклеарные клетки, рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

Для цитирования: Нуралин Р.Ш., Сраилова К.Б., Нуралы Д.Р., Екибаев Т.Р., Ашимов Н.Т., Раимкулов Б.Н., Танат З.Х., Досым С.Т. Результаты применения клеточной терапии в комбинированном лечении диабетической ангиопатии нижних конечностей // Медицина (Алматы). 2023;3(235): 19-27. doi: 10.31082/1728-452X-2023-235-3-19-27

Контакты: Сраилова Камилла Бекмуратовна, PhD, доктор Научно-клинического центра «Диабетическая стопа», ассистент кафедры нервных болезней НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: srailova.k@mail.ru

Contacts: Srailova Kamilla Bekmuratovna, PhD, Doctor of the Scientific and Clinical Center "Diabetic Foot", Assistant of the Department of Nervous Diseases of Asfendiyarov KazNMU, Almaty, e-mail: srailova.k@mail.ru

Поступила: 16.09.2023

Принята в печать: 23.09.2023

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ТӨМЕНГІ АЯҚТЫҢ ДИАБЕТТІК АНГИОПАТИЯСЫН БІРІКТІРІЛГЕН ЕМДЕУДЕ
ЖАСУШАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫ ҚОЛДАНУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Р.Ш. НҰРАЛИН¹, <https://orcid.org/0000-0003-4264-486X>,
Қ.Б. СРАЙЛОВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-2749-7021>,
Д.Р. НҰРАЛЫ², <https://orcid.org/0000-0003-4868-8687>,
Т.Р. ЕКІБАЕВ³, <https://orcid.org/0009-0005-2535-378X>,
Н.Т. ӘШІМОВ⁴, <https://orcid.org/0009-0003-9589-8713>,
Б.Н. РАЙЫМҚҰЛОВ⁵, <https://orcid.org/0009-0005-8340-3167>,
З.Х. ТАНАТ⁶, <https://orcid.org/0009-0001-7721-9903>,
С.М. ДОСЫМ⁷, <https://orcid.org/0009-0006-3741-2094>

¹«Диабеттік табан» (Диабетическая стопа) ғылыми-клиникалық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

²Дебрецен Университетінің Медицина факультеті, Дебрецен, Венгрия.,

³«Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

⁴«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

⁵«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

⁶«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы,

⁷«Қазақстан-Ресей медицина университеті» ҰББМ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Диабеттік ангиопатия – қант диабетімен ауыратын адамдарда пайда болатын тамырлы зақымдану. Қант диабетінде холестерин мен кальций артериялардың қабырғаларында бірте-бірте жиналады, бұл олардың бітелуіне және тіндердің қанмен қамтамасыз етілуінің бұзылуына әкеледі.

Зерттеудің мақсаты. ДУНК біріктірілген емінде адам рекомбинантты эритропоэтинмен (rEPO) алдын ала шартталған сүйек кемігінің аутологиялық моноклеарлы жасушаларын (AMK) жасушалық технологияларды қолдану мүмкіндігін, оның тиімділігін және қауіпсіздігін зерттеу.

Материал және әдістері. III-IV дәрежелі DANK бар 24 пациентті қамтитын көп орталықты перспективалық когорттық зерттеу жүргізілді (13 ер және 11 әйел, орташа жасы $61 \pm 9,1$ жас) төменгі аяғындағы негізгі артериялардың тері арқылы транслюминальды ангиопластикасынан (ПТА) кейінгі операциядан кейінгі кезеңде, 17 науқаста (10 ер және 7 әйел) төменгі аяқтың трофикалық зақымдануы анықталды. Вагнер бойынша 2-3 градус. Бақылау тобында ($n=11$) хаттамаға сәйкес стандартты консервативті ем жүргізілді. Негізгі топта ($n=13$), инфекция тоқтатылғаннан кейін операциядан кейінгі 10-нан 45 күнге дейін аяққа стандартты терапияға қосымша үлкен тамырлардың зақымдану аймағында AMK рЕРО-мен автоцитотерапия жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері. Динамикалық бақылау кезінде негізгі топтағы емделушілерде 1, 3 және 6 айдан кейін емделген артерия сегменттерінің өткізгіштігінің бұзылуы 0% ($n=0$), 7,7% ($n=1$) және 15,4% ($n=2$) анықталды. Анықталған қайта окклюзияларға қарамастан, олардың барлығы морфологиялық болды және DANK клиникалық көріністерінің қайталануымен қатар жүрмеді. Диабеттік табан синдромының қайталануы (15,4%) 2 пациентте, ишемия-реперфузиялық синдроммен байланысты AMK рЕРО-мен автоцитотерапиядан кейін 1 ай ішінде байқалды. Бақылау тобындағы емделушілерде 1, 3 және 6 айдан кейін емделген артерия сегменттерінің өткізгіштігінің бұзылуы 9,1% ($n=1$), 18,2% ($n=2$) және 45,5% ($n=5$) диагноз қойылған жағдайлар, олардың тек 36,4%-ында ($n=4$) олар морфологиялық болды және аяқ-қолдардың критикалық ишемиясының клиникалық көріністерінің қайталануымен қатар жүрмеген. Осы санаттағы қалған науқастар симптомдардың және ишемия белгілерінің қайталануын көрсетті.

Қорытынды. Төменгі аяқтың диабеттік ангиопатиясы бар науқастарда AMK рЕРО-мен автоцитотерапиядан кейін 90 күннен кейін жара ақауларының жазылуының айтарлықтай жоғарылауы байқалды. Зерттеу кезеңінде AMK рЕРО-мен автоцитотерапия нәтижесінде жанама әсерлер инъекция орындарында ұсақ гематомалар түрінде және аздаған пациенттерде манипуляция жасаған күні төменгі аяғының ауырсыну түрінде тіркелді.

Негізгі сөздер: қант диабеті, төменгі аяқтың ангиопатиясы, диабеттік табан, критикалық ишемиялар, ойық жараның жазылуы, ангиогенез, генді тасымалдау, өсу факторлары, жасушалық терапия, диабеттік ангиопатия, моноклеарлы жасушалар, рекомбинантты адам эритропоэтині.

Дәйексөз үшін: Нұралин Р.Ш., Срайлова К.Б., Нұралы Д.Р., Екібаев Т.Р., Әшімов Н.Т., Райымқұлов Б.Н., Танат З.Х., Досым С.Т. Төменгі аяқтың диабеттік ангиопатиясын біріктірілген емдеуде жасушалық терапияны қолдану нәтижелері // Медицина (Алматы). 2023;3(235): 19-27. doi: 10.31082/1728-452X-2023-235-3-19-27

SUMMARY

RESULTS OF THE USE OF CELL THERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF DIABETIC ANGIOPATHY OF THE LOWER EXTREMITIES

RSh NURALIN¹, <https://orcid.org/0000-0003-4264-486X>,
KB SRAILOVA¹, <https://orcid.org/0000-0003-2749-7021>,
DR NURALY², <https://orcid.org/0000-0003-4868-8687>,
TR EKIBAEV³, <https://orcid.org/0009-0005-2535-378X>,
NT ASHIMOV⁴, <https://orcid.org/0009-0003-9589-8713>,
BN RAIMKULOV⁵, <https://orcid.org/0009-0005-8340-3167>,
ZH TANAT⁶, <https://orcid.org/0009-0001-7721-9903>,
CM DOSSYM⁷, <https://orcid.org/0009-0006-3741-2094>

¹Scientific and Clinical Center "Diabetic Foot", Almaty, Republic of Kazakhstan,

²Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary,

³Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Republic of Kazakhstan,

⁴Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan

⁵Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

⁶Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan,

⁷Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Introduction. Diabetic angiopathy is a vascular lesion that occurs in people with diabetes. In diabetes, cholesterol and calcium gradually accumulate in the walls of the arteries, which leads to their obstruction and disruption of the blood supply to the tissues.

Purpose of the study. To study the possibility of using cellular technologies, its effectiveness and the safety of using autologous mononuclear cells (AMCs) of the bone marrow preconditioned with recombinant human erythropoietin (rEPO) in the combined treatment of DUNC.

Material and methods. A multicenter prospective cohort study was conducted, which included 24 patients with grade III-IV DANK (13 men and 11 women, average age 61±9.1 years) of the postoperative period after percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of the main arteries of the lower extremities, 17 patients (10 men and 7 women) had trophic lesions of the lower extremities of 2-3 degrees according to Wagner. In the control group (n=11), standard conservative treatment was performed according to the protocol. In the main group (n=13), after the infection was stopped, in addition to standard therapy in the postoperative period from 10 to 45 days, autocytotherapy with AMK pEPO was performed in the area of damage to the great vessels of the lower extremities.

Research results. During dynamic observation, in patients of the main group after 1, 3 and 6 months, impaired patency of the treated arterial segments was diagnosed in 0% (n=0), 7.7% (n=1) and 15.4% (n= 2) cases respectively. Despite the identified reocclusions, all of them were morphological and were not accompanied by a recurrence of clinical manifestations of DANK. Relapse of diabetic foot syndrome (DFS) was observed in 2 patients (15.4%), within 1 month after autocytotherapy with AMK pEPO associated with ischemia-reperfusion syndrome. Whereas, in patients of the control group after 1, 3 and 6 months, impaired patency of the treated arterial segments was diagnosed in 9.1% (n=1), in 18.2% (n=2) and in 45.5% (n=5) cases, respectively, of which only in 36.4% (n=4) they were morphological and were not accompanied by a recurrence of clinical manifestations of critical limb ischemia. The remaining patients in this category showed a recurrence of symptoms and signs of ischemia.

Conclusions. In patients with diabetic angiopathy of the lower extremities after autocytotherapy with AMK pEPO, there was a significant increase in the healing of wound defects after 90 days. Side effects as a result of autocytotherapy with AMK pEPO during the study period were recorded in the form of small hematomas at injection sites and pain in the lower extremities on the day of manipulation in a small number of patients.

Keywords: diabetes mellitus, angiopathy of the lower extremities, diabetic foot, critical ischemia, ulcer healing, angiogenesis, gene transfer, growth factors, cell therapy, diabetic angiopathy, mononuclear cells, recombinant human erythropoietin.

For citation: Nuralin RSh, Sraiova KB, Nuraly DR, Ekibaev TR, Ashimov NT, Raimkulov BN, Tanat ZH, Dossym SM. Results of the use of cell therapy in the combined treatment of diabetic angiopathy of the lower extremities. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2023;3(235): 19-27. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2023-235-3-19-27

Актуальность. По данным исследователей СНГ, сахарный диабет (СД) и его осложнения до сих пор остаются одними из самых трудных разделов теоретической и практической медицины [1]. Поражение сосудов нижних конечностей является грозным осложнением СД, нередко приводящим к ампутации конечности и инвалидизации. Синдром диабетической стопы (СДС) – наиболее грозное

осложнение основного заболевания, приводящее к ампутации стопы. Лечение диабетической ангиопатии нижних конечностей (ДАНК) представляет сложную и трудную задачу. Современная стратегия лечения ДАНК требует применения инновационных методов и технологий.

В конце XX века был получен положительный эффект введения аутологичных стволовых клеток перифе-

рической крови в лечении больных с облитерирующими заболеваниями артерий и терминальной стадией ишемии нижних конечностей. Впервые аутологичные мононуклеарные клетки (АМК) красного костного мозга при ишемии применил Tateishi-Yuyama в 2002 году [2-6]. В итоге через 24 недели у пациентов было отмечено 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, увеличивало дистанцию безболевой ходьбы, уменьшало боли в покое, приводило к заживлению язв за период наблюдения (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 preconditionирования был обнаружен при экспериментальной ишемии R. Lange et al. (1984) [7-11]. Данный перспективный метод улучшения клеточной выживаемости и 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, а также участвовать 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. Взаимодействие между ЭПО и VEGF, способность ЭПО стимулировать митоз и подвижность эндотелиальных клеток могут иметь значение для неоангиогенеза при различных ангиопатиях [12-26].

Цель исследования – изучить возможность и эффективность применения клеточных технологий, а также безопасность использования аутологичных мононуклеарных клеток (АМК) костного мозга, preconditionированных рекомбинантным человеческим эритропоэтином (пЭПО) в комбинированном лечении ДАНК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

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) в послеоперационном периоде после чрескожной транслуминальной 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 кон-

трольной группе (n=11) выполняли стандартное консервативное лечение согласно протоколу. В основной группе (n=13) в послеоперационный период (от 10 до 45 суток) после купирования инфекции помимо стандартной терапии проводили аутоцитотерапию АМК пЭПО в области поражения магистральных сосудов нижних конечностей. Аспират костного мозга получали путем пункции подвздошных костей по общепринятому методу. Выделение АМК производили в условиях стерильного бокса согласно протоколу. Подсчет количества клеток и жизнеспособности производили с помощью камеры Горяева. Инкубирование АМК с ЭПО производили в CO_2 -инкубаторе при $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ в течение 60 минут. Для определения клеточного состава использовали метод иммунофлюоресцентной микроскопии. Полученные АМК пЭПО вводили однократно перивазально в области поражения магистральных сосудов нижних конечностей в асептических условиях, под ультразвуковым контролем. Всем пациентам для контроля гемодинамики нижних конечностей до и после лечения проводили УЗДГ артерий нижних конечностей, а также определяли чрескожное напряжение кислорода (TcrO_2) нижних конечностей с применением транскутанного оксиметра «Radiometer» (Copenhagen). TcrO_2 измеряли на тыльной поверхности стопы в области 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 проводили калибровку электрода атмосферным воздухом. Электрод устанавливали в фиксирующее кольцо на коже после предварительной обработки спиртовым раствором. Полость фиксирующего кольца предварительно заполняли раствором электролита (2-3 капли). После датчик устанавливали в фиксирующее кольцо на кожу. Регистрацию показателей TcrO_2 проводили при их стабилизации через 15-20 минут и при достижении температуры кожи 43°C . Исследование транскутанной оксиметрии проводили перед аутоцитотерапией АМК пЭПО, затем на 7-10 сутки после вмешательства, через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения. У всех исследуемых определяли уровень компенсации углеводного обмена посредством измерения уровня сахара крови по стандартной методике. Клинические и лабораторные исследования проводили до и после курса лечения.

Все пациенты получали стандартное лечение на основании клинических рекомендаций Консенсуса по диабетической стопе и Международных сосудистых рекомендаций, которые регламентируют ведение больных с ДАНК. Всем пациентам с гнойно-некротическими поражениями проводили многоэтапные хирургические операции на пораженной нижней конечности, антибактериальную терапию, регуляцию метаболических нарушений и местное лечение ран.

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

Исследование проводили в соответствии с Хельсинской декларацией, требованиями надлежащей клини-

ческой практики (GCP) и законодательства. Перед проведением терапии от пациентов получали письменное информированное согласие.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2019. В вариационных рядах с распределением вычисляли t-критерий Стьюдента для выявления достоверности полученных различий между двумя группами. При всех методах обобщения различия считали достоверными при $p < 0,05$. Графические данные представлены с использованием компьютерной программы Microsoft Power Point.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов с ДАНК согласно показателям среднего уровня гликозилированного гемоглобина ($8,7 \pm 2,3\%$) отмечена выраженная декомпенсация СД. Больше половины больных имели тяжелую форму диабетической полинейропатии – 17 (70,8%) пациентов. 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 кровообращения (ОНМК). Диабетическая пролиферативная и препролиферативная ретинопатия выявлена у 8 (33,3%) пациентов. Хроническая болезнь почек (ХБП) имела у 7 (29,2%) пациентов, из них у 43 (34%) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Программный гемодиализ получали 5 (20,8%) больных.

Были проанализированы клинические факторы, влияющие на уровень TspO_2 до и после аутоцитотерапии АМК пЭПО. Так, значения TspO_2 менее 30 мм рт. ст. до аутоцитотерапии АМК пЭПО были ассоциированы с ишемической болезнью сердца (ИБС), повышенным уровнем креатинина, артериальной гипертензией, инфекцией раневого дефекта и реперфузионным отеком. Далее оценивали проходимость различных артериальных сегментов нижних конечностей различной степени тяжести по отношению к уровню TspO_2 на тыле стопы у больных ДАНК. Значительная ассоциация показателей чрескожного насыщения кислородом отмечена в случаях стено-окклюзирующих поражений передней большеберцовой артерии и тыльной артерии стопы. При проведении многофакторного анализа соотношения состояния кровотока с уровнем TspO_2 получена наибольшая ассоциация с нарушением проходимости трех берцовых артерий одновременно.

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 отмечено бессимптомное течение ДАНК. Боль в покое у 2 (8,3%) пациентов с ДАНК отсутствовала или имела стертый характер, что можно объяснить сопутствующей диабетической полинейропатией конечности и снижением болевой чувствительности. У 3 (12,5%) пациентов выявлена тяжелая перемежающаяся хромота (3 категория поражения по Рутерфорду), 2 (8,3%) больных жаловались на выраженную боль в покое (4 категория). У всех больных с ДАНК были выявлены гемодинамически значимые стенозы и окклюзии артерий голени. В 13

(54,2%) случаях 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 TspO_2 составил $35,6 \pm 7,9$ мм рт. ст., в результате введения АМК пЭПО на 7-10 сутки – $47,4 \pm 8,5$ мм рт. ст. К концу 4 недели показатели напряжения кислорода достигали значений $56,4 \pm 3,9$ мм рт. ст., затем через 3 и 6 месяцев наблюдения среднее значение показателей TspO_2 оставалось относительно стабильным и повысилось до $59,7 \pm 5,3$ мм рт. ст. и $61,2 \pm 4,9$ мм рт. ст., соответственно ($p < 0,05$). В группе контроля средний уровень TspO_2 составил: исходно после ЧТА – $36,4 \pm 6,8$ мм рт. ст., на 7-10-е сутки – $42,5 \pm 5,6$ мм рт. ст. Показатели напряжения кислорода в результате аутоцитотерапии к концу 4-й недели достигали $43,1 \pm 6,6$ мм рт. ст., затем через 3 и 6 месяцев наблюдения среднее значение показателей TspO_2 снизилось до $38,4 \pm 3,3$ мм рт. ст. и $36,7 \pm 2,4$ мм рт. ст., соответственно, оставаясь выше исходного уровня.

У 3 (12,5%) пациентов в исследуемой группе без признаков инфекции и хронической сердечной недостаточности низкие значения показателей TspO_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 данных больных отмечался незначительный прирост уровня кислорода в тканях стопы после аутоцитотерапии АМК пЭПО до субоптимальных значений – в среднем $28 \pm 1,3$ мм рт. ст. Несмотря на низкие показатели TspO_2 , имела место положительная динамика течения раневого процесса, разрешения болевой симптоматики, а также отсутствовали данные за реокклюзию при ультразвуковом исследовании. Через 3 месяца наблюдения среднее значение парциального напряжения кислорода у этих больных составило $54,0 \pm 8,0$ мм рт. ст., что было обусловлено разрешением синдрома ишемии-реперфузии. Через 6 месяцев наблюдения отмечен прирост ($p < 0,05$) показателей TspO_2 до $67,3 \pm 2,8$ мм рт. ст. В группе контроля у 2 (18,2%) пациентов с синдромом ишемии-реперфузии, несмотря на низкие показатели TspO_2 (в среднем $26,5 \pm 0,5$ мм рт. ст.), имела место положительная динамика в разрешении болевой симптоматики и отсутствовали данные 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 месяца после разрешения синдрома ишемии-реперфузии стопы регистрировались относительно удовлетворительные показатели транскутанной оксиметрии – $33,5 \pm 1,5$ мм рт. ст. В дальнейшем динамика показателей TspO_2 практически не изменялась.

При динамическом наблюдении у пациентов основной группы нарушение проходимости пролеченных артериальных сегментов было диагностировано только через 3 и 6 месяцев в 1 (7,7%) и 2 (15,4%) случаях, соответственно. Несмотря на выявленные реокклюзии, все нарушения были морфологическими и не сопровождалось рецидивом клинических проявлений ДАНК. Рецидив СДС, ассоциированный с синдромом ишемии-реперфузии, наблюдался у 2 (15,4%) пациентов в течение 1 месяца после аутоцитотерапии АМК пЭПО. Однако у пациентов кон-

трольной группы через 1, 3 и 6 месяцев нарушение проходимости пролеченных артериальных сегментов было диагностировано в 1 (9,1%), 2 (18,2%) и 5 (45,5%) случаях, соответственно, из которых только у 4 (36,4%) пациентов нарушения 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 больного – спустя 1 месяц после эндоваскулярного лечения и у 2 пациентов – в последующие периоды наблюдения (через 3 и 6 месяцев). При этом рецидив СДС в течение 6 месяцев отмечался у 8 (72,7%), 2 (18,2%), 3 (27,3%) и 3 (27,3%) пациентов 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 12 (92,3%) пациентов ($p < 0,05$). В группе контроля повторные ЧТА (от 1 до 3 вмешательств) была выполнена 4 (36,4%) больным. Полное заживление раневых дефектов через 90 дней было достигнуто в 5 (45,5%) случаях.

Побочные эффекты 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 течение 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

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, в основной группе после аутоцитотерапии АМК пЭПО зарегистрировано достоверное повышение $TcPO_2$ на 54,5% ($p<0,05$), тогда как в группе контроля в первый месяц отмечался подъем $TcPO_2$ на 16,8%, но затем в течение 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 $TcPO_2$ в среднем на 29%, в последующие 6 месяцев наблюдения после аутоцитотерапии АМК пЭПО средние значения $TcPO_2$ у этих больных улучшились на 79,5% ($p<0,05$), в то время как в группе контроля отмечалось снижение значений $TcPO_2$. В основной группе за весь период наблюдения было выявлено 3 (23,1%) случая рестенозов и реокклюзий против 8 случаев (72,8%) в контрольной группе. Рецидив СДС, ассоциированный с синдромом ишемии-реперфузии, наблюдался у 2 (15,4%) пациентов в первый месяц после аутоцитотерапии АМК пЭПО ($p<0,05$), тогда как в контрольной группе рецидив был отмечен у 8 (72,7%) больных.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ДАНК после аутоцитотерапии АМК пЭПО имеется достоверное повышение $TcPO_2$ на 54,5% ($p<0,05$). В группе контроля в первый месяц отмечался подъем $TcPO_2$ лишь на 16,8%, с дальнейшим снижением в среднем на 13%.

2. За весь период наблюдения в основной группе пациентов было выявлено 3 случая (23,1%) рестенозов и реокклюзий против 8 случаев (72,8%) в контрольной группе.

3. Рецидив СДС, ассоциированный с синдромом ишемии-реперфузии, наблюдался у 2 (15,4%) пациентов в первый месяц после аутоцитотерапии АМК пЭПО ($p<0,05$), тогда как в контрольной группе рецидив был отмечен у 8 (72,7%) больных.

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

5. В основной группе полное заживление раневых дефектов через 90 дней было достигнуто у 12 (92,3%) пациентов ($p<0,05$), в группе контроля полное заживление раневых дефектов в такой же срок отмечено у 5 (45,5%) пациентов.

6. Побочные эффекты 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.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галстян ГР, Дедов ИИ. Организация помощи больным с синдромом диабетической стопы в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2009;(1):4-7. 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. 1991 Nov;84(4 Suppl):IV1-26. PMID: 1834364
4. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) // J Vasc Surg. 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1-S296. PMID: 10666287
5. Смолянинов А.Б. Современные биотехнологические центры клеточных и генных технологий и банки стволовых клеток // Технология чистоты. 2006;1:4-5.
6. Baumgartner I, Schainfeld R, Graziani L. Management of peripheral vascular disease // Annu. Rev. Med. 2005;56:249-272
7. Смолянинов А.Б., Жаров Е.В., Козлов К.Л., Кириллов Д.А. 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 (планарная лекция) // Сахарный диабет. 2010;3(48):6-13
9. Полозова Л.Г. Терапия сахарного диабета 2-го типа: эффективность, доказанная временем // Международный эндокринологический журнал. 2013;4(52):57-62
10. The action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F,

REFERENCES

1. Galstjan GR, Dedov II. Principles of care in diabetic foot patients in Russia. *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2009; 1:4-7. (In Russ.). doi.org/10.14341/2072-0351-5411
2. Savelyev VS, Koshkin VM. *Kriticheskaya ishemii nizhnikh konechnostei* [Critical ischemia of the lower extremities]. M., 1997. 170 p.
3. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Circulation*. 1991 Nov;84(4 Suppl):IV1-26. PMID: 1834364
4. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1-S296. PMID: 10666287
5. Smolyaninov AB. Modern biotechnological centers of cell and gene technologies and stem cell banks. *Tekhnologiya chistoty = Technology of Purity*. 2006;1:4-5. (In Russ.)
6. Baumgartner I, Schainfeld R, Graziani L. Management of peripheral vascular disease. *Annu. Rev. Med.* 2005; 56:249-272.
7. Smolyaninov AB, Zharov EV, Kozlov KL, Kirillov DA. *Osnovy kletochnoi i gennoi terapii serdechno-sosudistykh zabolevanii*. [Fundamentals of cell and gene therapy for cardiovascular diseases]. M., 2005. 192 p.
8. Dedov II. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2010;3(48):6-13. (In Russ.)
9. Polozova LG. Therapy of diabetes mellitus type 2: time-proven efficiency. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal = International Journal of Endocrinology*. 2013;4(52):57-62. (In Russ.)

Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539917; PMCID: PMC4551392

11. Ройт А., Бростофф Дж, Мейл Д. Иммунология. Издательство: М.: Мир; Издание 2-е. расшир., 2000, 592 с. ISBN 5-03-003305-X

12. Сухарева К.С., Смолина Н.А., Головкин А.С. и др. Методические подходы к детекции процесса аутофагии в мышечных клетках // *Трансляционная медицина*. 2016;3(5):129–137

13. Чайлахян Р.Л., Аверьянов А.В., Забозлаев Ф.Г. и др. 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 // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2014;1:25–30

14. Лыков А.П., Бондаренко Н.А., Суровцева М.А. и др. Сравнительный эффект обогащенной тромбоцитами плазмы, лизата тромбоцитов и эмбриональной телячьей сыворотки на мезенхимные стволовые клетки // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(6):722–725

15. Аверьянов А.В., Конопляников А.Г., Забозлаев Ф.Г. и др. Эритропоэтин улучшает эффекты мезенхимальных стволовых клеток в экспериментальной модели сепсиса // *Клиническая практика*. 2012;2:4–12

16. Повешенко О.В., Лыков А.П., Бондаренко Н.А. и др. Эффективность внутримышечного введения стволовых/прогениторных клеток в эксперименте на модели ишемии нижней конечности // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(4):51–54. Tian L, Xiao H, Li M, Wu X, Xie Y, Zhou J, Zhang X, Wang B. A novel Sprouty4-ERK1/2-Wnt/ β -catenin regulatory loop in marrow stromal progenitor cells controls osteogenic and adipogenic differentiation // *Metabolism*. 2020 Apr;105:154189. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154189. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105664

18. Pradhan AU, Uwishema O, Onyeaka H, Adanur I, Dost B. A review of stem cell therapy: An emerging treatment for dementia in Alzheimer's and Parkinson's disease // *Brain Behav*. 2022 Sep;12(9):e2740. doi: 10.1002/brb3.2740. Epub 2022 Aug 15. PMID: 35971625; PMCID: PMC9480940

19. Imam RA, Rizk AA. Efficacy of erythropoietin-pretreated mesenchymal stem cells in murine burn wound healing: possible in vivo transdifferentiation into keratinocytes // *Folia Morphol (Warsz)*. 2019;78(4):798–808. doi: 10.5603/FM.a2019.0038. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30949996

20. Irons RF, Cahill KW, Rattigan DA, Marcotte JH, Fromer MW, Chang S, Zhang P, Behling EM, Behling KC, Caputo FJ. Acceleration of diabetic wound healing with adipose-derived stem cells, endothelial-differentiated stem cells, and topical conditioned medium therapy in a swine model // *J Vasc Surg*. 2018 Dec;68(6S):115S–125S. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.065. Epub 2018 May 9. PMID: 29753580

21. Wei W, An Y, An Y, Fei D, Wang Q. Activation of autophagy in periodontal ligament mesenchymal stem cells promotes angiogenesis in periodontitis // *J Periodontol*. 2018 Jun;89(6):718–727. doi: 10.1002/JPER.17-0341. PMID: 29607508

22. Khairallah MI, Kassem LA, Yassin NA, Gamal el Din MA, Zekri M, Attia M. Activation of migration of endogenous stem cells by erythropoietin as potential rescue for neurodegenerative diseases // *Brain Res Bull*. 2016 Mar;121:148–57. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.01.007. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802509

23. Torres-Torrillas M, Rubio M, Damia E, Cuervo B, Del Romero A, Peláez P, Chicharro D, Miguel L, Sopena JJ. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Promising Tool in the Treatment of Musculoskeletal Diseases // *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 25;20(12):3105. doi: 10.3390/ijms20123105. PMID: 31242644; PMCID: PMC6627452

10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539917; PMCID: PMC4551392

11. Reuth I, Brostoff J, Mayle D. *Immunologia*. [Immunology]. Publisher: М.: Мир; 2nd edition. extended, 2000, 592 p. ISBN 5-03-003305-X

12. Sukhareva KS, Smolina NA, Golovkin AS et al. Methodological approaches to detecting the process of autophagy in muscle cells. *Translatsionnaya meditsina = Translational medicine*. 2016;3(5):129–137. (In Russ.)

13. Chailakhyan RL, Averianov AV, Zabozlaev FG, et al. Comparative study of the effectiveness of transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells of the bone marrow, cultured under conditions of normoxia and hypoxia, and their conditioned media on a model of acute lung injury. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine = Cell technologies in biology and medicine*. 2014;1:25–30. (In Russ.)

14. Lykov AP, Bondarenko NA, Surovtseva MA, et al. Comparative effect of platelet-rich plasma, platelet lysate and fetal calf serum on mesenchymal stem cells. *Biulleten eksperimentalnoi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;163(6):722–725. (In Russ.)

15. Averyanov AV, Konoplyannikov AG, Zabozlaev FG, et al. Erythropoietin improves the effects of mesenchymal stem cells in an experimental model of sepsis. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice*. 2012;2:4–12. (In Russ.)

16. Poveshchenko OV, Lykov AP, Bondarenko NA, et al. Efficiency of intramuscular injection of stem/progenitor cells in an experiment on a model of lower limb ischemia. *Angiologia i sosudistaya khirurgiya = Angiology and vascular surgery*. 2016;22(4):51–54. (In Russ.)

17. Tian L, Xiao H, Li M, Wu X, Xie Y, Zhou J, Zhang X, Wang B. A novel Sprouty4-ERK1/2-Wnt/ β -catenin regulatory loop in marrow stromal progenitor cells controls osteogenic and adipogenic differentiation. *Metabolism*. 2020 Apr;105:154189. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154189. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105664

18. Pradhan AU, Uwishema O, Onyeaka H, Adanur I, Dost B. A review of stem cell therapy: An emerging treatment for dementia in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2022 Sep;12(9):e2740. doi: 10.1002/brb3.2740. Epub 2022 Aug 15. PMID: 35971625; PMCID: PMC9480940

19. Imam RA, Rizk AA. Efficacy of erythropoietin-pretreated mesenchymal stem cells in murine burn wound healing: possible in vivo transdifferentiation into keratinocytes. *Folia Morphol (Warsz)*. 2019;78(4):798–808. doi: 10.5603/FM.a2019.0038. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30949996

20. Irons RF, Cahill KW, Rattigan DA, Marcotte JH, Fromer MW, Chang S, Zhang P, Behling EM, Behling KC, Caputo FJ. Acceleration of diabetic wound healing with adipose-derived stem cells, endothelial-differentiated stem cells, and topical conditioned medium therapy in a swine model. *J Vasc Surg*. 2018 Dec;68(6S):115S–125S. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.065. Epub 2018 May 9. PMID: 29753580

21. Wei W, An Y, An Y, Fei D, Wang Q. Activation of autophagy in periodontal ligament mesenchymal stem cells promotes angiogenesis in periodontitis. *J Periodontol*. 2018 Jun;89(6):718–727. doi: 10.1002/JPER.17-0341. PMID: 29607508

22. Khairallah MI, Kassem LA, Yassin NA, Gamal el Din MA, Zekri M, Attia M. Activation of migration of endogenous stem cells by erythropoietin as potential rescue for neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull*. 2016 Mar;121:148–57. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.01.007. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802509

23. Torres-Torrillas M, Rubio M, Damia E, Cuervo B, Del Romero A, Peláez P, Chicharro D, Miguel L, Sopena JJ. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Promising Tool in the

24. Khorraminejad-Shirazi M, Sani M, Talaei-Khozani T. et al. AICAR and nicotinamide treatment synergistically augment the proliferation and attenuate senescence-associated changes in mesenchymal stromal cells // *Stem Cell Res Ther.* 2020;11:45. doi.org/10.1186/s13287-020-1565-6

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

Treatment of Musculoskeletal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 25;20(12):3105. doi: 10.3390/ijms20123105. PMID: 31242644; PMCID: PMC6627452

24. Khorraminejad-Shirazi M, Sani M, Talaei-Khozani T. et al. AICAR and nicotinamide treatment synergistically augment the proliferation and attenuate senescence-associated changes in mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11:45. doi.org/10.1186/s13287-020-1565-6

25. Konenkov VI, Klimontov VV. Gene and cell technologies in the treatment of diabetic foot syndrome. *Sakharnyi diabetes = Diabetes.* 2014;17(1):63-69. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Нуралин Рустем Шекербаетович, кандидат медицинских наук, руководитель Научно-клинического центра «Диабетическая стопа», г. Алматы, e-mail: nuralin.rustem@mail.ru,

Срайлова Камилла Бекмуратовна, PhD, доктор Научно-клинического центра «Диабетическая стопа», ассистент кафедры нервных болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: srailova.k@mail.ru,

Нуралы Дилара Рустемкызы, ассистент кафедры медицинского факультета Университета Дебрецена, Дебрецен, Венгрия, e-mail: nuralydilal12@gmail.com,

Екибаев Тимур Рустемович, врач ВОП, АО «Казахский научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», г. Алматы, e-mail: ekibaevt@mail.ru,

Ашимов Нурлан Токенович, заведующий кафедрой хирургических болезней Медицинского факультета НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», г. Алматы, e-mail: nurlan.aschimov@gmail.com,

Раимкулов Бекмурат Наматович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: raibek777@mail.ru,

Танат Зияда Халбаскызы, ассистент кафедры детской хирургии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, e-mail: tanat.ziyada@gmail.com,

Досым Сауле Мухаметжаровна, доцент кафедры детских болезней НАО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, e-mail: sauledossym@gmail.com.