DOI: 10.15825/1995-1191-2015-3-89-111

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАКТОРОВ РОСТА И КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Д.В. Булгин[1], О.В. Андреева[2]

[1] Поликлиника МЕ-ДЕНТ, Ровинь, Хорватия

[2] ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Российская Федерация

Ангиогенез – формирование новых капилляров путем миграции и пролиферации дифференцированных эндотелиальных клеток из уже существующей сети капилляров и посткапиллярных венул. Большое разнообразие ангиогенных молекул и клеточных популяций вовлечены в многоступенчатые процессы развития и роста сосудов микроциркуляторного русла, ведущих к организации сложной трехмерной сосудистой сети. Основной целью терапевтического ангиогенеза является стимуляция естественных процессов образования и дальнейшего роста сосудов, обеспечивающих реваскуляризацию тканей и органов, поврежденных ишемией. Внимание исследователей привлекают факторы роста и костный мозг как источник стволовых клеток и клеток – предшественников эндотелиоцитов (эндотелиальных прогениторных клеток) в связи с возможностью их применения в терапевтическом ангиогенезе для лечения ишемических повреждений.

Ключевые слова: терапевтический ангиогенез, факторы роста, мононуклеарные клетки костного мозга, клеточная трансплантация, регенерация ишемических тканей.

THERAPEUTIC ANGIOGENESIS BY GROWTH FACTORS AND BONE MARROW MONONUCLEAR CELLS ADMINISTRATION: BIOLOGICAL FOUNDATION AND CLINICAL PROSPECTS

D.V. Bulgin[1], O.V. Andreeva[2]

[1] Polyclinic ME-DENT, Rovinj, Croatia

[2] Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russian Federation

Angiogenesis is the process of new capillary formation by migration and proliferation of differentiated endothelial cells from pre-existing microvascular network. A number of angiogenic molecules and cell populations are involved in this complex of new vessel formation cascades resulting in the determination and organization of new tridimensional vascular network. The goal of therapeutic angiogenesis is to stimulate angiogenesis to improve perfusion, to deliver survival factors to sites of tissue repair, to mobilize regenerative stem cell populations, and ultimately to restore form and function to the tissue. Growth factors and bone marrow as a source of bone marrow mononuclear cells represent a very interesting research field for the realization of therapeutic angiogenesis in ischemic tissues. They provide a potential key component in the healing processes of ischemic injured tissues.

Key words: therapeutic angiogenesis, growth factors, bone marrow mononuclear cells, cells transplantation, ischemic tissues regeneration.

ВВЕДЕНИЕ

Физиологический ангиогенез заканчивает формирование связей в системе кровообращения, начатое при васкулогенезе (*de novo* формирование сосудов из эндотелиальных клеток-предшественников / endothelial progenitor cells (EPCs), происходит ремоделирование первичной капиллярной сети и организация сложной («зрелой») трехмерной системы сосудов микроциркуляторного русла [1–4]. Во взрослом организме ангиогенез лежит в осно-

Для корреспонденции: Булгин Дмитрий Викторович. Адрес: Хорватия, 52210, Ровинь, ул. Истарска, д. 18. Тел. +385 52 842 500; факс +385 52 842 501. E-mail: molmed1999@yahoo.com.

For correspondence: Bulgin Dmitry Viktorovich. Address: 18 Istarska, 52210 Rovinj, Croatia. Tel. +385 52 842 500; fax +385 52 842 501. E-mail: molmed1999@yahoo.com.

ве компенсаторно-приспособительных процессов, обуславливающих заживление ран, развитие диабетической ретинопатии, прогрессию опухолевого роста и других патологических состояний и заболеваний [5–11]. Различные клеточные популяции, а также большое разнообразие проангиогенных и антиангиогенных молекул вовлечены в многоступенчатые процессы развития и роста сосудов микроциркуляторного русла, формирования сложной трехмерной сосудистой сети (рис. 1).

К настоящему времени накоплено достаточно данных, которые помогают понять механизмы развития кровеносных сосудов на молекулярно-генетическом уровне [12–14]. Например, были идентифицированы специфические сигнальные молекулы, которые регулируют развитие сосудов из клеток-предшественников [15, 16].

Процессы ангиогенеза в основном регулируются такими проангиогенными цитокинами, как фактор роста эндотелия сосудов / vascular endothelial growth factor (VEGF), фактор роста фибробластов / fibroblast growth factor (FGF), трансформирующий фактор роста бетта / transforming growth factor-β (TGF-β), тромбоцитарный фактор роста / platelet-derived growth factor (PDGF), фактор роста гепатоцитов / hepatocyte growth factors (HGF) [17–19]. Прогресс в экспериментальной эмбриологии, молекулярной биологии и биологии развития, результаты, полученные на основе исследовательских работ *in vitro* и *in vivo* в области стволовых клеток и тканевой инженерии, позволяют использовать полученные данные для создания новых терапевтических методов с их последующим клиническим применением для регенерации тканей и органов, поврежденных ишемией [20–25].

Известно, что недостаточное кровоснабжение тканей, часто обусловленное обструктивными изменениями сосудов, приводит к ишемическим повреждениям. Эти повреждения могут иметь различные степени тяжести (в зависимости от прогноза и воздействия на качество жизни пациента): от средних (например, ишемия нижних конечностей); до тяжелых состояний (инфаркт миокарда, инсульт) [26, 27].

Развитие материаловедения (создание синтетических биодеградируемых трехмерных матриксов),

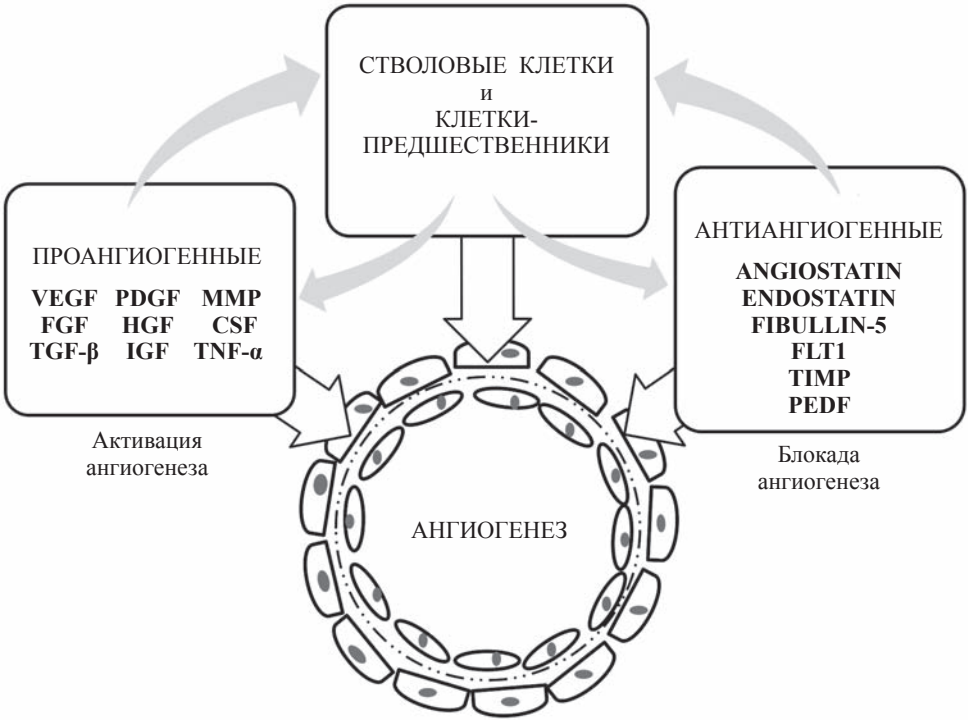

Рис. 1. Физиологический ангиогенез. Равновесие в системе взаимодействий клеточных популяций, активирующих и блокирующих факторов. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; FGF – фактор роста фибробластов; TGF-β – трансформирующий фактор роста бетта; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; HGF – фактор роста гепатоцитов; IGF – инсулиноподобный фактор роста; MMP – матриксные металлопротеиназы; CSF – колониестимулирующие факторы; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; FLT1 – рецептор к фактору роста эндотелия сосудов (fms-related tyrosine kinase 1); TIMP – тканевый ингибитор металлопротеиназ; PEDF – пигментный фактор эпителиального происхождения

Fig. 1. Physiological angiogenesis. Balance in the interactions of cell populations, activating and blocking factors. VEGF – vascular endothelial growth factor; FGF – fibroblast growth factor; TGF-β – transforming growth factor beta; PDGF – platelet derived growth factor; HGF – hepatocyte growth factor; IGF – insulin-like growth factor; MMP – matrix metalloproteinase; CSF – colony-stimulating factors; TNF-α – tumor necrosis factor-alpha; FLT1 – vascular endothelial growth factor receptor (fms-related tyrosine kinase 1); TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinases; PEDF – pigment epithelium-derived factor

достижения в области трансплантологии, регенеративной медицины и тканевой инженерии позволяют создавать биоинженерные конструкции, содержащие факторы роста, стволовые клетки или клетки-предшественники, для восстановления и поддержания нормальных функций в ишемических тканях человека [28–30]. Таким образом, стало возможным искусственно стимулировать и контролировать реваскуляризацию тканей и органов при таких состояниях и патологических процессах, как длительно существующий раневой дефект, ишемия миокарда и головного мозга, заболевания периферических сосудов [31–34]. Обнадеживающие результаты экспериментальных исследований в области стимуляции сосудообразования инициировали большое число клинических испытаний, в которых изучали эффективность терапевтического ангиогенеза в лечении ишемических повреждений, не поддающихся стандартным методам терапии [35, 36]. Согласно протоколам этих клинических исследований, ангиогенная терапия включала в себя отдельное применение различных факторов роста, стволовых или прогениторных клеток, а также в сочетании друг с другом [37–39]. Было показано, что эффективность терапевтического ангиогенеза повышается в комбинации с активным применением стандартных терапевтических и хирургических методов лечения [40–42].

ФАКТОРЫ РОСТА

Фактор роста эндотелия сосудов

В 1989 г. из культуры фолликулярных клеток гипофиза крупного рогатого скота выделен протеин, влияющий на митотическую активность эндотелиальных клеток капилляров коры надпочечника *in vitro* и *in vivo*. Данный белок получил название «фактор роста эндотелия сосудов» / VEGF, учитывая его выраженную избирательную активность по отношению к эндотелиальным клеткам и к EPCs, стимулируя их пролиферацию и миграцию [43, 44]. VEGF играет ключевую роль в образовании сосудистой сети в процессе эмбрионального развития, при физиологических и патологических процессах во взрослом организме [45–47]. Применение VEGF на экспериментальных животных моделях ишемии нижних конечностей и ишемического повреждения миокарда показало значительный терапевтический эффект. Получены достоверные результаты, свидетельствующие об увеличении плотности сети сосудов микроциркуляторного русла за счет образования коллатералей в тканях, поврежденных гипоксией [48–51].

В настоящее время активно проводятся клинические испытания рекомбинантного VEGF, препаратов на основе молекул (генов), кодирующих активность VEGF [52, 53]. Терапевтическая эффективность использования препаратов на основе гена, кодирующего активность VEGF для стимуляции ангиогенеза, была подтверждена результатами клинических исследований, выполненных на пациентах с тяжелой ишемией нижних конечностей [54–59] и ишемическим повреждением миокарда [60].

Фактор роста фибробластов

Фактор роста фибробластов / FGF первоначально был выделен из ткани гипофиза крупного рогатого скота в 1973 г. [61]. Доказано, что FGF является одним из ключевых регуляторов процессов эмбриогенеза, участвует в формировании скелетных тканей, нервной системы, кровеносного русла и других структур организма [62, 63]. На сегодняшний день открыто 23 подвида FGF, которые последовательно пронумерованы от 1 до 23 [64]. Наиболее изученными являются первые две формы – кислый FGF (acid FGF/FGF1) и основной FGF (basic FGF / FGF2) [65, 66]. Многочисленными исследованиями доказано, что FGF1 и FGF2 секретируются различными клеточными популяциями, в частности эндотелиоцитами. FGF1 и FGF2 оказывают влияние на развитие, формирование сосудистого русла и его функциональную активность за счет регулирующих механизмов, отвечающих за миграцию, пролиферацию клеток и клеточную дифференцировку [67, 68]. FGF2 – наиболее изученный цитокин, который активно используется в терапевтическом ангиогенезе [69]. FGF2 может быть выявлен при помощи иммуногистохимических методов в субэндотелиальной мембране сосудов всех калибров в различных тканях и органах, включая головной мозг, почки, надпочечники, желтое тело, миометрий, миокард, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [70–73]. При добавлении FGF2 в культуру эндотелиальных клеток усиливается митотическая активность эндотелиоцитов; при культивировании на гелевой основе происходит разрастание и проникновение (инвазия) эндотелиальных клеток в коллагеновый гель [74]. Выявлено, что механическое повреждение эндотелиоцитов ведет к активации биологического потенциала FGF2 [75].

В экспериментах, выполненных на мышах, установлено, что при подкожной имплантации 3D-конструкции на основе коллагенового геля, содержащего FGF2, в этой конструкции в течение первых 4 сут формируется первичная («незрелая») сосудистая сеть [76]. В экспериментальных моделях инфаркта миокарда у собак интракоронарное введение FGF2 стимулировало образование сосудов микроциркуляторного русла в зоне повреждения, с последующим улучшением систолической функции. Выявлено значительное увеличение коллатерального кровотока в течение первых 7 сут от начала лечения [77, 78].

Эксперименты на животных доказали безопасность и показали терапевтическую эффективность FGF2 в лечении ишемических повреждений [79–81]. Полученные данные послужили основой для проведения первой фазы клинических испытаний с использованием FGF2 для лечения пациентов, страдающих тяжелыми ишемическими повреждениями миокарда, которым по имеющимся противопоказаниям не было возможности выполнить транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику или аортокоронарное шунтирование [82, 83]. Клинические исследования подтвердили эффективность и безопасность применения FGF2 в лечении ишемии миокарда, обусловленной поражением коронарных артерий. Выраженных побочных эффектов при использовании FGF2 выявлено не было, за исключением единичных случаев незначительного снижения артериального давления и учащения сердцебиения при использовании высоких доз указанного фактора роста [84].

Однако терапевтический эффект от применения FGF2 был кратковременным, что, возможно, связано с быстрой инактивацией FGF2 в организме человека [85, 86]. Обнадеживающие результаты были получены при использовании FGF2 у пациентов с ишемией нижних конечностей [87, 88]. Проведенное TRAFFIC (*Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication*) рандомизированное исследование показало клиническую эффективность внутриартериального введения рекомбинантной формы FGF2 пациентам на ранней стадии ишемии нижних конечностей, клинически проявляющейся перемежающейся хромотой (*claudicatio intermittens*). Контрольные обследования пациентов, выполненные через 90 сут после лечения, выявили значительное увеличение показателей максимального времени безболевой ходьбы (*peak walking time*) и лодыжечно-плечевого индекса (*ankle-brachial indeks*) [89].

Экспериментальные данные о биологических свойствах FGF2 применяются в создании новых методов лечения ишемических повреждений, включая использование для терапевтических целей васкуляризированных тканей, выращенных в лабораторных условиях с помощью технологий тканевой инженерии [90, 91]. В настоящее время для лечения критической ишемии нижних конечностей делаются попытки использовать системы, созданные на основе синтетических биодеградируемых трехмерных (3D) матриксов и содержащие FGF2. Данный подход позволяет получить длительный и стойкий эффект за счет медленного высвобождения терапевтического агента из матрицы-носителя [92, 93].

Известно, что в регенерации кожных покровов важное значение имеют процессы взаимодействия различных факторов роста с клеточными популяциями, такими как фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки [94–96]. Наружное применение FGF2 ускоряет заживление кожных дефектов у мышей с индуцированным ожирением, диабетом и дислипидемией (*db/db mouse model*) [97]. В клинической практике выраженный терапевтический эффект получен при наружной аппликации FGF2 у пациентов, страдающих сахарным диабетом, с длительно существующими пролежнями [98]. Начаты клинические испытания коллагеновых и желатиновых губок, содержащих FGF2 для лечения хронических язвенных дефектов кожи [99]. В комбустиологии – при лечении ожогов – использование препаратов на основе FGF2 снижало частоту формирования выраженных келлоидных рубцов [100–102]. Применение FGF2 значительно ускоряет процессы заживления термического повреждения кожи, снижает число необходимых санаций ожоговой раны, уменьшает дискомфортные ощущения со стороны пациента [103–105].

При ишемическом инсульте в эксперименте внутривенное введение FGF2 способствует сокращению зоны повреждения, восстанавливает функциональные синаптические связи путем стимуляции образования новых синапсов [106, 107]. Полученные экспериментальные данные были подтверждены в рандоминизированном клиническом исследовании с участием большой группы пациентов (286 человек) с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения. Больным, включенным в данное исследование, проводилось 24-часовое внутривенное введение рекомбинантной формы человеческого FGF2 (fiblast / trafermin). Итоговые результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности использования FGF2 в первые 5 часов от момента развития ишемического инсульта. Кроме этого, высказаны предположения о возможных механизмах действия FGF2 на ткань головного мозга человека в условиях гипоксического повреждения – прямое нейропротективное действие, ускорение регенеративных процессов [108]. Нейропротективные свойства FGF2 обусловлены его взаимодействием (активирует экпрессию) с N-methyl-d-aspartate рецепторами (*NMDA-рецептор – ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат*). Известно, что NMDA-рецепторы являются основными регуляторами возбуждающих нейротрансмиттеров и контролируют изменения трансмембранного потенциала (синаптической пластичности). FGF2 блокирует механизм запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) путем активации антиапоптотических программ [109]. На клеточном уровне в ткани головного мозга FGF2 стимулирует пролиферацию, миграцию и дифференцировку нейронов, рост аксонов [110]. FGF2 обладает митогенным эффек-

том по отношению к нейроглиальным клеткам (астроцитам). Реактивная пролиферация астроцитов (астроглиоз), наблюдаемая на границах зоны повреждения при ишемичексом инсульте – следствие прямого взаимодействия FGF2 с рецепторами клеток астроглии [111].

В 1991 г. начато изучение возможности использования FGF2 в лечении гастродуоденальных язв. Заслуживают внимания данные, полученные по итогам экспериментальных работ, выполненных на крысах, имеющих язвенный дефект в стенке двенадцатиперстной кишки. Оральное применение кислотно-устойчивой формы FGF2 стимулировало ангиогенез в зоне язвы, начальные признаки заживления язвенного дефекта наблюдались на 21-е сут от начала приема препарата [112]. Полученные результаты явились стимулом для проведения пробного клинического исследования кислотно-устойчивой формы FGF2 в лечении язвы желудка, ассоциированной с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Исследования проводились на 5 пациентах-добровольцах с язвами желудка указанной этиологии, которые не поддавались классическим методам лечения и рецидивировали. Оральное применение препарата в течение 4 нед. не вызвало побочных реакций, были зафиксированы полное заживление одних язв и значительное уменьшение площади дефекта в других язвах [113].

Трансформирующий фактор роста β

Трансформирующий фактор роста β (TGF-β) был выделен в 1978 г. из клеток мышиной саркомы [114]. TGF-β является многофункциональным цитокином, который регулирует пролиферацию, дифференцировку, миграцию клеток и апоптоз [115]. Исследования механизмов активации рецептора TGF-β, открытие внутриклеточных белков семейства SMAD (*Small «Mothers Against» Decapentaplegic – serine / threonine residues and triggers phosphorylation of intracellular effectors*) показали значимую роль TGF-β в процессах ангиогенеза [116, 117]. Доказано, что активация TGF-β сигнального механизма стимулирует ангиогенез в ткани опухоли и лежит в основе ее прогрессии и метастазирования [118].

Проведенные *in vitro* исследования выявили нейропротективные свойства TGF-β1 по отношению к поврежденным ишемией нейронам головного мозга [119, 120].

TGF-β и его антагонисты активно используются в клинических испытаниях, посвященных оценке эффективности лечения хронических, длительно не заживающих ран, воспалительных процессов, локализованных в слизистых оболочках, повреждений, обусловленных нарушением циркуляции, аутоиммунных заболеваний, переломов костей [121]. Было выявлено кардиопротективное действие TGF-β1 при ишемическом повреждении миокарда [122, 123].

Тромбоцитарный фактор роста

Тромбоцитарный фактор роста / PDGF был выделен и охарактеризован в 1974 г. как сывороточный белок, влияющий на рост фибробластов, гладкомышечных клеток и клеток глии [124–126]. Проведенные исследования показали, что различные типы клеток могут синтезировать PDGF. PDGF регулирует секрецию, пролиферацию и миграцию клеток стромы; выявлены роль PDGF в эмбриогенезе (контролирует развитие нервной системы, легких, кишечника, кожи, скелетных тканей и др.), участие в процессах репарации и регенерации поврежденных тканей [127]. PDGF стимулирует рост и дифференцировку EPCs, их последующую миграцию и адгезию, что делает его одним из ключевых игроков в оркестре ангиогенных ростовых факторов, действия которых направлены на расширение сети сосудов микроциркуляции [128, 129]. Получены данные, свидетельствующие о вовлечении PDGF в патогенез ишемической болезни сердца [130, 131]. PDGF принимает участие в обеспечении межклеточных взаимодействий между кардиомиоцитами и эндотелиоцитами. Обнаружено, что гемостатическая и ангиогенная активность эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла миокарда регулируются путем контакта PDGF-рецепторов этих клеток с компонентами межклеточного матрикса [132].

In vivo исследования, выполненные на престарелых крысах, показали, что предварительное интрамиокардиальное введение препарата на основе гена, кодирующего PDGF, стимулирует неоангиогенез и тем самым уменьшает зону повреждения при инфаркте миокарда, вызванном перевязкой коронарных артерий [133]. Было предложено начать разработку новых методов лечения ишемических состояний с использованием гена, кодирующего активность PDGF рецепторов-β (PDGFR-β), расположенных на клеточных мембранах EPCs [134, 135].

Исследования в области экспериментальной неврологии показали, что при химическом воздействии использование PDGF предотвращает гибель олигодендроцитов, восстанавливает поврежденную миелиновую оболочку нервных волокон [136]. При ишемическом инсульте в эксперименте введение PDGF оказывает нейропротективное действие, препятствует развитию отека ткани головного мозга, усиливает ангиогенез как в зоне повреждения, так и на границах со здоровой тканью [137, 138].

Эксперименты, проведенные на мышах с индуцированным сахарным диабетом, показали, что использование PDGF стимулирует ангиогенез в тканях, поврежденных ишемией [139]. Предложено использование в клинической практике рекомбинантной формы человеческого PDGF (PDGF-BB/becaplermin) на гелевой основе для локального лечения хронических язв нижних конечностей, обусловленных диабетической нейропатией [140, 141]. Также указанный препарат успешно применяли в лечении пролежней и длительно не заживающих хронических ран кожи [142].

Биологический потенциал PDGF возможно использовать в технологиях тканевой инженерии и регенеративной медицины, в частности при производстве биотрансплантатов. Доказана эффективность применения рекомбинантной формы человеческого PDGF (rhPDGF-BB) в комбинации с синтетическими биодеградируемыми 3D-матриксами на основе β-трикальцийфосфата (beta tricalcium phosphate / β-TCP) для восстановления костной ткани в челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии [143].

Фактор роста гепатоцитов

Фактор роста гепатоцитов / HGF был открыт в 1984 г. [144]. HGF при добавлении в первичную культуру гепатоцитов стимулирует синтез ДНК в клетках, усиливает их пролиферативную активность [145]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что HGF является многофункциональным цитокином [146]. Данный цитокин контролирует рост, миграцию и дифференцировку различных типов клеток. HGF принято считать гуморальным регулятором эпителиально-стромальных взаимоотношений в тканях во время эмбриогенеза и органогенеза [147]. В физиологических условиях HGF находится в латентном состоянии и переходит в активную форму только при действии на ткани повреждающего фактора, вовлекаясь в процессы репарации и регенерации на клеточном и тканевом уровнях [148, 149]. Кроме ткани печени [150], HGF присутствует в почках [151], его концентрация в периферической крови повышается на ранних стадиях инфаркта миокарда [152, 153]. Доказано, что HGF ингибирует апоптоз кардиомиоцитов на границах зоны ишемического повреждения миокарда, участвует в регуляции процессов неоангиогенеза [153].

Среди всех известных ростовых факторов наиболее выраженным митогенным действием на эндотелиальные клетки обладает HGF [154]. Активно изучаются перспективы использования данного цитокина в терапевтическом ангиогенезе при ишемической болезни сердца, при заболеваниях периферических сосудов, для профилактики и лечения рестеноза после коронарной ангиопластики и стентирования коронарных артерий [155–157]. Клинические испытания на пациентах с критической ишемией нижних конечностей показали эффективность и безопасность внутримышечных инъекций препаратов на основе гена, кодирующего активность HGF [158–160].

МОНОНУКЛЕАРНЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА

Известно, что основным источником стволовых клеток (СК) является костный мозг (КМ) [161, 162]. Трансплантация КМ применяется более 50 лет в лечении пациентов гематологического профиля [163–165]. Получены убедительные данные о присутствии в КМ популяций СК, не имеющих отношения к гемопоэзу [166, 167]. Научно доказан феномен дистанционного контроля КМ за процессами регенерации тканей и органов, и СК КМ принимают непосредственное участие в этих процессах [168].

Клеточный состав КМ неоднородный по происхождению и морфологии; клетки КМ представлены на разных стадиях своего развития, среди них значительный процент составляют мононуклеарные клетки КМ (bone marrow mononuclear cells / BMMNCs) [169, 170]. К популяции BMMNCs принято относить все клетки КМ, которые имеют одно ядро и не содержат гранулы в цитоплазме. Среди BMMNCs присутствуют клетки – предшественники гемопоэза на разных стадиях созревания, лимфоциты, плазматические клетки, моноциты [168]. Популяцию BMMNCs предложено использовать в клеточной терапии ишемического повреждения миокарда. Данное предложение основано на информации о присутствии в составе BMMNCs клеточных популяций, обладающих ангиогенными свойствами и не относящихся к кроветворению [171]. Таким образом, BMMNCs-фракция – это обширный источник клеток [172–174], которые могут быть использованы в технологиях регенеративной медицины и тканевой инженерии [175, 176]. Внутри BMMNCs-фракции выделены различные субпопуляции клеток: SP-клетки (side population cells), имеющие фенотип и функциональные характеристики незрелых мультипотентных СК [177]; клетки крайне малых размеров – подобные эмбриональным СК (very small embryonic-like stem cells) [178]; зрелые мультипотентные клетки-предшественники [179]; гемангиобласты (клетки-предшественники, общие для гемопоэтических и сосудообразующих линий) [180]; мезенхимальные или стромальные СК [181, 182]; EPCs [183]; тканеспецифичные СК [184].

Внутри фракции BMMNCs мезенхимальные стволовые клетки (*mesenchymal stem cells,* MSCs) представлены в крайне малом количестве – менее

0,1% от общего числа клеток. MSCs могут быть легко выделены в лабораторных условиях, их можно сконцентрировать в малом объеме и незамедлительно трансплантировать в поврежденные ткани, где под воздействием микроокружения эти клетки способны дифференцироваться в специализированные виды [185–187]. Все перечисленное подтверждается многочисленными экспериментами на животных моделях. Показано, что MSCs, выделенные из BMMNCs, способны формировать в месте трансплантации жировую, хрящевую и костную ткани [188]. Выявлена способность MSCs дифференцироваться в скелетные миоциты, кардиомиоциты и эндотелиальные клетки [189–191].

Заслуживает внимания эксперимент, проведенный с использованием человеческой фракции BMMNCs, которую культивировали в фибриновом 3D-матриксе. Целью данной работы было исследование способности клеток костного мозга к самоорганизации и последующему образованию сосудов в 3D-структуре (фибриновая матрица). Клетки культивировались в течение 3–4 нед. без добавления ангиогенных цитокинов. Таким образом, рост, дифференцировка и дальнейшее развитие клеток осуществлялись только за счет собственных ресурсов. В процессе культивирования клетки формировали скопления (кластеры), экспрессирующие маркеры EPCs: CD34, CD133, VEGF-рецептор-2 (vascular endothelial growth factor receptor / VEGFR-2) и трансмембранный тирозин-киназный рецептор CD117 (transmembrane tyrosine kinase receptor CD117/c-kit). В дальнейшем кластеры клеток образовывали тубулярные (похожие на сосуды) структуры. Клетки этих сосудоподобных структур экспрессировали маркеры, присущие зрелым эндотелиоцитам: CD34, VEGFR-2, CD31, фактор Виллебранда (von Willebrand Factor) и podocalyxin. В самих структурах формировалась базальная мембрана, содержащая клетки CD45+. Около мембраны появлялись клетки – предшественники гладкомышечных клеток (миофибробласты), экспрессирующие гладкомышечный актин-альфа (alpha-smooth muscle actin). Все перечисленные находки свидетельствуют о формировании сосудистой сети внутри 3-мерного фибринового матрикса и доказывают возможность альтернативного механизма образования сосудов в тканях, не имеющих предсуществующего сосудистого компонента [192].

In vitro исследования процессов ангиогенеза показали, что популяция клеток CD133+, выделенная из КМ, в основной массе дифференцируется в эндотелиоциты [193]. Имеются данные, что MSCs и EPCs, происходящие из клеток КМ, принимают самое активное участие в постнатальном васкулогенезе, особенно при ишемических состояниях, секреторная активность этих клеток значительно увеличивается в условиях гипоксии (рис. 2) [194, 195].

Костный мозг – ниша, где находятся стволовые клетки и клетки-предшественники.

Гипоксия – основной стимул для выхода клеток из ниши и поступления в циркуляцию. Клеточные популяции в участке ишемии секретируют ростовые факторы, хемокины, матриксные металлопротеиназы. Проангиогенные молекулы стимулируют перемещение циркулирующих клеток (MSCs и EPCs) к тканям-мишеням (хоминг). MSCs и EPCs взаимодействуют (*рекрутирование клеток в очаге ишемии*) с поврежденным эндотелием: происходит адгезия этих клеток к эндотелиоцитам и трансмиграция через эндотелиальный монослой. MSCs и EPCs дифференцируются в эндотелиальные клетки в зоне ишемического повреждения, образуются сосудистые ростки за счет пролиферации дифференцированных клеток.

Были высказаны предположения относительно роли EPCs, происходящих из КМ, в постнатальной неоваскуляризации:

– дифференцировка в зрелые формы эндотелиоцитов и последующее внедрение (встраивание) в новообразующиеся сосуды [196];
– опосредованное (непрямое) влияние за счет паракринной секреции на процессы неоангиогенеза [197, 198].

Обнадеживающие экспериментальные данные явились основой для клинических испытаний методов клеточной терапии с использованием аутологичных BMMNCs при ишемических повреждениях [199–201]. Следует отметить, что применение аутологичных BMMNCs непосредственно после их выделения (*ex temporal*), без дополнительной обработки в лабораторных условиях не противоречит этическим нормам и относительно безопасно для пациента [202].

Экспериментальные данные

Экспериментальные исследования, выполненные на животных, а также предварительные клинические испытания доказали эффективность BMMNCs-терапии для восстановления кровоснабжения в поврежденных ишемией тканях [203, 204]. Трансплантация BMMNCs, проведенная на экспериментальных моделях ишемического инсульта, оказывала нейропротективный эффект, значительно уменьшала площадь повреждения и снижала проявления неврологической симптоматики за счет активации неоангиогенеза в поврежденных участках [205–208]. Такой терапевтический подход обеспечивает стойкую защиту белого вещества головного мозга от ишемического повреждения и является перспективным методом в лечении деменции, обусловленной субкортикальной ишемией [209].

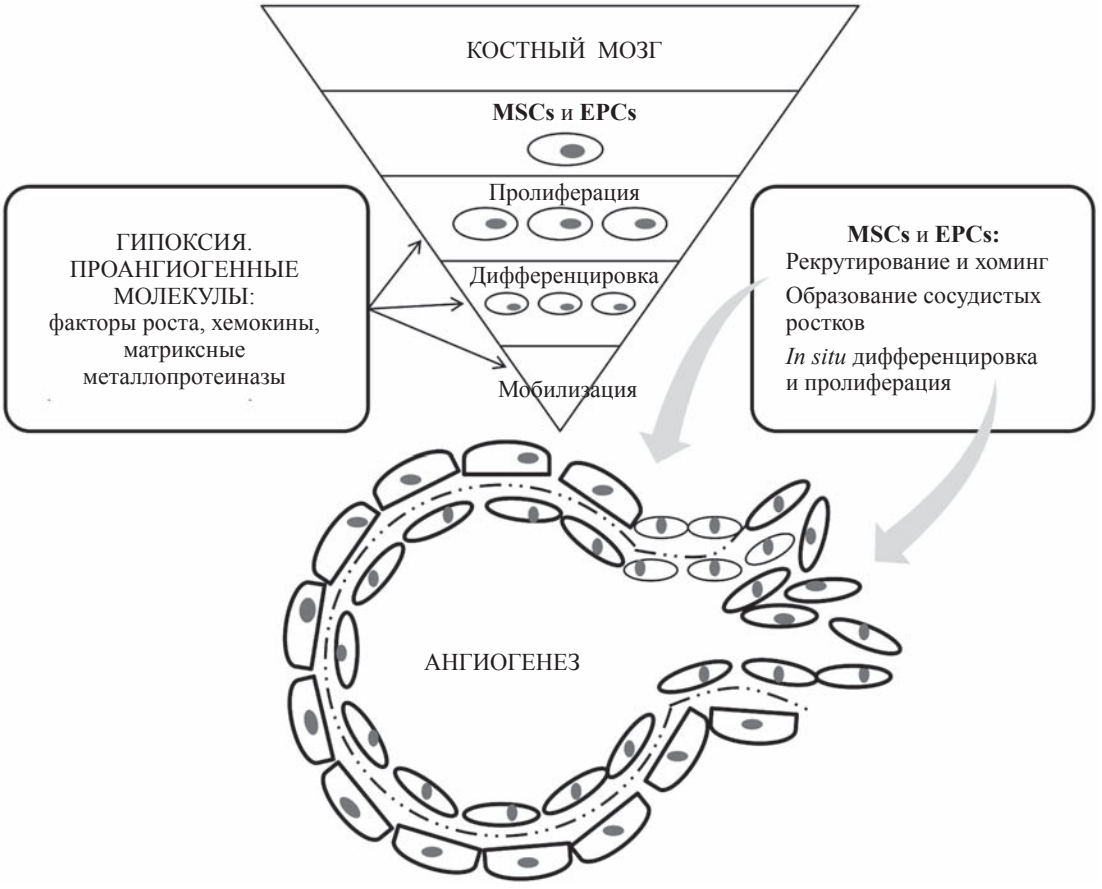

Рис. 2. Процессы ангиогенеза (упрощенная схема). Костный мозг – ниша, где находятся стволовые клетки и клетки-предшественники. Гипоксия – основной стимул для выхода клеток из ниши и поступления в циркуляцию. Клеточные популяции в участке ишемии секретируют ростовые факторы, хемокины, матриксные металлопротеиназы. Проангиогенные молекулы стимулируют перемещение циркулирующих клеток (MSCs и EPCs) к тканям-мишеням (хоминг). MSCs и EPCs взаимодействуют (рекрутирование клеток в очаге ишемии) с поврежденным эндотелием: происходит адгезия этих клеток к эндотелиоцитам и трансмиграция через эндотелиальный монослой. MSCs и EPCs дифференцируются в эндотелиальные клетки в зоне ишемического повреждения; образуются сосудистые ростки за счет пролиферации дифференцированных клеток

Fig. 2. Processes of angiogenesis (simplified scheme). Bone marrow is a tissue, where the stem cells and progenitor cells are located. Hypoxia is the main stimulus for the release of cells from the tissue to enter the circulation. Cell populations in the ischemic area secrete growth factors, chemokines, matrix metalloproteinases. Proangiogenic molecules stimulate the migration of circulating cells (MSCs and EPCs) to the target tissues (homing). MSCs and EPCs interact (cell recruitment in the ischemic focus) with damaged endothelium: adhesion of these cells to endothelial cells and transmigration through the endothelial cell monolayer take place. MSCs and EPCs differentiate into endothelial cells in the area of ischemic injury; vascular sprouts are formed due to the proliferation of differentiated cells

Получено подтверждение, что внутрисердечное введение BMMNCs стимулирует ангиогенез в поврежденных участках сердечной мышцы с одновременным увеличением числа коллатералей в сети сосудов микроциркуляторного русла в неповрежденных зонах [210, 211]. Эффективность использования BMMNCs была доказана в лечении критической ишемии нижних конечностей [212, 213]. В нескольких экспериментальных работах было показано, что локальная трансплантация BMMNCs и EPCs, выделенных из КМ, улучшает состояние тканей при диабетической нейропатии путем стимуляции ангиогенеза (рост *vasa nervorum*) и повышения концентрации нейротрофических факторов в периферических нервах [214, 215].

Клинические данные

Большое число проведенных экспериментальных работ и клинических испытаний показали безопасность и эффективность применения BMMNCs в различных областях медицины, таких как кардиохирургия, пластическая хирургия, травматология и ортопедия, челюстно-лицевая хирургия и стоматология [216–219].

Терапевтическое использование BMMNCs является одним из активно развивающихся направлений в лечении ишемического инсульта [220, 221]. Предварительные клинические испытания, в которых применяли МСК в подострую фазу ишемии головного мозга, показали безопасность и эффектив-

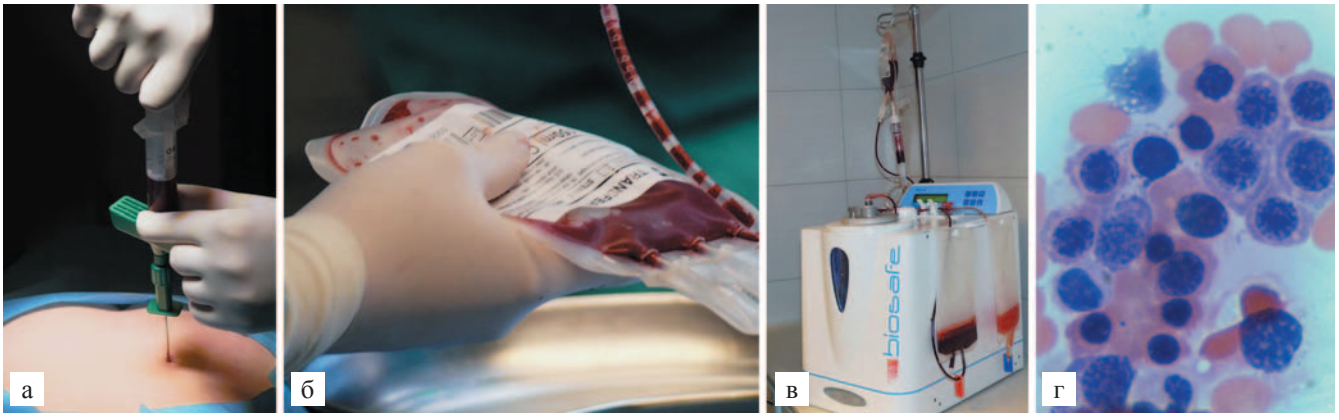

Рис. 3. Процедура выделения BMMNCs: а – пункция подвздошной кости и аспирация костного мозга; б – сбор костного мозга в одноразовый полимерный мешок; в – выделение BMMNCs-фракции из костного мозга с использованием автоматизированной системы клеточной сепарации (на данном рисунке представлена Cell Separation System SEPAX S-100, Biosafe Group SA, Switzerland); г – качественная и количественная оценка BMMNCs-фракции. Окраска гематоксилином и эозином, ×400. Фотографии из личного архива авторов

Fig. 3. The procedure of BMMNCs isolation: a – puncture of the iliac bone and bone marrow aspiration; б – bone marrow harvesting into disposable polymer bag; в – isolation of BMMNCs fraction from bone marrow using automated cell separation system (this figure shows Cell Separation System SEPAX S-100, Biosafe Group SA, Switzerland); г – qualitative and quantitative assessment of BMMNCs fraction. Hematoxylin and eosin stain, ×400. Photographs from personal archive of the authors

ность внутривенного метода введения клеточной суспензии на основе BMMNCs [222–224].

Увеличение числа пациентов с обширными обструктивными изменениями в коронарных артериях, не поддающимися традиционным методам лечения, привело к активному изучению возможности использования генных и клеточных технологий для терапевтического ангиогенеза в кардиоваскулярной патологии [225, 226]. Доказано, что трансплантация BMMNCs приводит к значительным клиническим улучшениям у пациентов с острым инфарктом миокарда, а также при хронической ишемической болезни сердца, не поддающейся классическим методам лечения [227–230]. Последующие клинические исследования и детальный анализ их отдаленных результатов существенно улучшили терапевтические подходы в лечении ишемического повреждения миокарда. Были определены количественный и качественный состав аутологичного клеточного препарата, оптимизированы время для начала терапевтического ангиогенеза, методы введения, длительность проведения терапии [231–234].

Обнадеживающие результаты экспериментальных работ явились стимулом к проведению клинических исследований с использованием BMMNCs в лечении ишемии нижних конечностей (рис. 3, 4) [41, 235].

Перспективность клеточной терапии с использованием аутологичной фракции BMMNCs у больных с нарушениями периферического кровообращения, особенно в лечении тяжелой ишемии нижних конечностей, не вызывает сомнений [236–238].

Однако несмотря на многочисленные данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности аутологичной клеточной терапии, существует существенная проблема – это возраст больных. С увеличением возраста пациента в КМ уменьшается количество активных СК, снижается их терапевтический потенциал, и следовательно, снижается эффективность терапевтического ангиогенеза [239, 240].

Рис. 4. Внутримышечные инъекции аутологичной фракции BMMNCs непосредственно после выделения из КМ (ex temporal). Фотография из личного архива авторов

Fig. 4. Intramuscular injections of autologous BMMNCs fraction following isolation from bone marrow (ex temporal). Photograph from personal archive of the authors

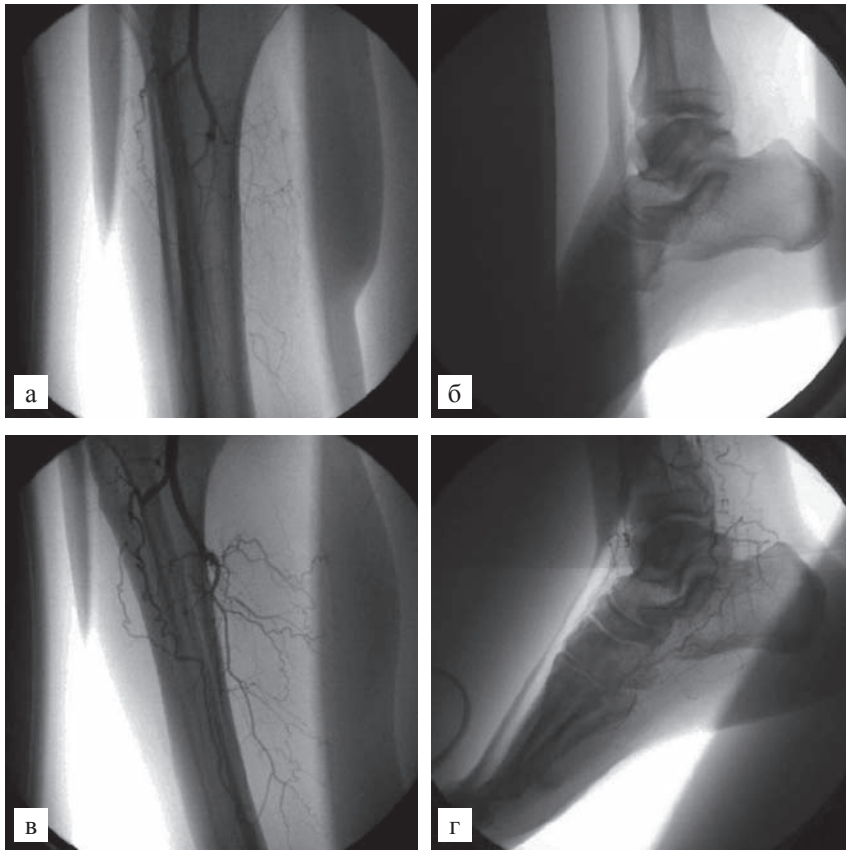

Рис. 5. Ангиография сосудов правой нижней конечности. Клинический диагноз – облитерирующий эндартериит правой нижней конечности. Боли в покое, отек тканей голени (критическая ишемия). Некротические изменения кожи на пальцах стопы. Однократно выполнена клеточная терапия с использованием аутологичной фракции BMMNCs: а, б – до лечения; в, г – 6 мес. после проведенной процедуры терапевтического ангиогенеза. Фотографии из личного архива авторов

Fig. 5. Angiography of the right lower limb vessels. The clinical diagnosis is obliterating endarteritis of the right lower limb. Pain at rest, lower leg edema (critical ischemia). Necrotic changes in the skin on the toes. Cell therapy using autologous BMMNCs fraction was performed once: а, б – before treatment; в, г – in 6 months after performed procedure of therapeutic angiogenesis. Photograph from personal archive of the authors

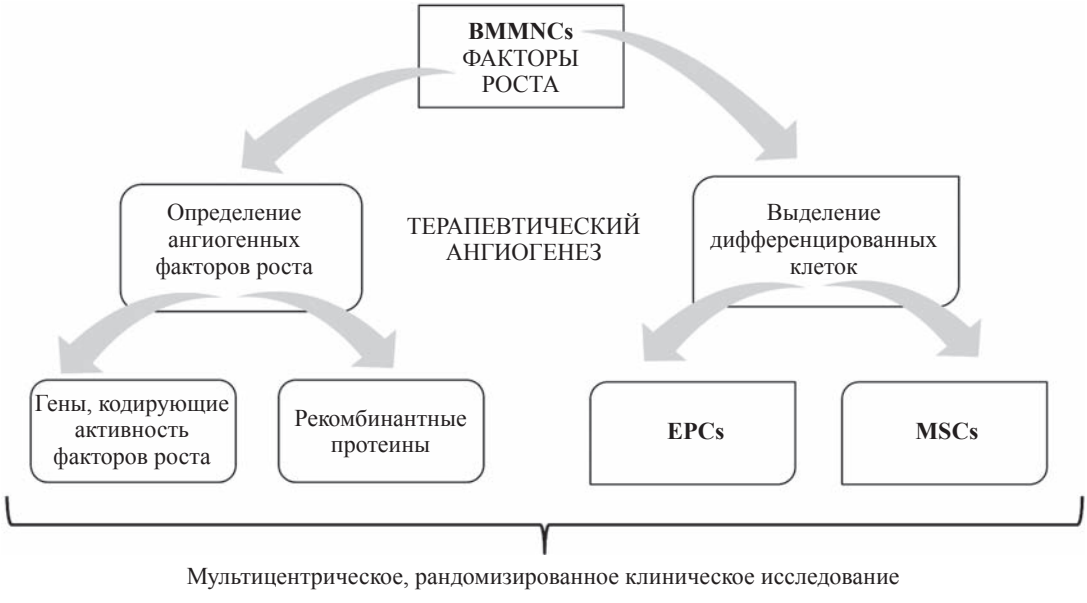

Рис. 6. Перспективы терапевтического ангиогенеза в клинической практике

Fig. 6. Prospects of therapeutic angiogenesis in clinical practice

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Будущее в лечении ишемических расстройств обоснованно связывают с развитием клеточных и генных технологий. В настоящее время все чаще помимо традиционных медикаментозных методов лечения ишемических расстройств используют новые терапевтические подходы, основанные на технологиях регенеративной медицины. Терапевтический ангиогенез является перспективным методом лечения при ишемических повреждениях, исследовательские работы в этой области активно проводятся на протяжении последнего десятилетия. Предстоит стандартизировать количественный и качественный состав клеточных и генных препаратов, решить проблему безопасности использования этих препаратов путем оценки их влияния на организм пациента по прошествии длительного времени (5 и более лет). Необходимо уточнить способы, пути и сроки введения генных и клеточных материалов, определить, при каких ишемических состояниях лучше использовать монотерапию, а при какой патологии комбинированное лечение будет более эффективным (рис. 6).

Все эти и многие другие вопросы необходимо решить путем проведения дополнительных клинических испытаний на больших группах пациентов. Полученные знания позволят широко внедрить в клиническую практику методы терапевтического ангиогенеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Куприянов ВВ, Козлов ВИ.* Организация микроциркуляторного сосудистого русла и некоторые вопросы гемодинамики. *Вестник Академии медицинских наук СССР.* 1971; 26 (11): 58–67. *Kupriianov VV, Kozlov VI.* Organization of the microcirculatory vascular bed and some questions of hemodynamics. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR.* 1971; 26 (11): 58–67. PMID: 5124699. [Article in Russian, No abstract available].
2. *Гурина ОЮ, Куприянов ВВ, Миронов АА, Миронов ВА.* Механизмы неоваскулогенеза и его регуляция во взрослом организме. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* 1985; 88 (1): 9–24. *Gurina OU, Kupriianov VV, Mironov AA, Mironov VA.* Mechanisms of neovasculogenesis and its regulation in the adult organism. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii.* 1985; 88 (1): 9–24. PMID: 2579623. [Article in Russian, English abstract].
3. *Ярыгин НЕ, Кораблев АВ.* Эмбриональный морфогенез внутриорганного кровеносного русла, путей лимфооттока и структур иннервации. Архив патологии. 1997; 59 (6): 9–14. *Iarygin NE, Korablev AV.* Embryonal morphogenesis of the intraorgan circulatory bed, lymphatic outflow pathways and innervation structures. *Arkhiv patologii.* 1997; 59 (6): 9–14. PMID: 9483211. [Article in Russian, English abstract].
4. *Парфенова ЕВ, Ткачук ВА.* Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы. *Кардиологический вестник.* 2007; 2 (2): 5–15. *Parfenova EV, Tkachuk VA.* Therapeutic angiogenesis: advances, problems, prospects. *Kardiologicheskiy vestnik.* 2007; 2 (2): 5–15. [English abstract].
5. *Folkman J.* Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971; 285 (21): 1182–1186. DOI: 10.1056/NEJM197111182852108. PMID: 4938153.
6. *Саркисов ДС.* Внутриклеточная регенерация и структурно-функциональный анализ биологических процессов в норме и патологии. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* 1978; 74 (6): 15–26. *Sarkisov DS.* Intracellular regeneration and structurofunctional analysis of biological processes in normal cases and in pathology. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii.* 1978; 74 (6): 15–26. PMID: 678133. [Article in Russian, English abstract].
7. *Чернух АМ, Кауфман ОЯ.* Некоторые особенности патогенеза воспаления и заживления ран. *Вестник Академии медицинских наук СССР.* 1979; 3: 17–20. *Chernukh AM, Kaufman OYa.* Pathogenesis of wound inflammation and healing. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR*. 1979; 3: 17–20. PMID: 442790. [Article in Russian, No abstract available].
8. *Саркисов ДС, Колокольчикова ЕГ, Каем РИ, Пальцин АА.* О некоторых механизмах редукции сосудистой системы грануляционной ткани в процессе ее созревания. *Архив патологии.* 1989; 51 (1): 9–14. *Sarkisov DS, Kolokol'chikova EG, Kaem RI, Pal'tsin AA.* Various mechanisms of reducing the vascular system of granulation tissue in the process of its maturation. *Arkhiv patologii.* 1989; 51 (1): 9–14. PMID: 2719567. [Article in Russian, English abstract].
9. *Battegay EJ.* Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. *J Mol Med (Berl).*1995; 73 (7): 333–346. DOI: 10.1007/BF00192885. PMID: 8520966.
10. *Шевченко ЮЛ, Матвеев СА, Соловьев ИА.* Роль ангиогенеза в норме и патологии. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2001; 5 (1): 92–97. *Shevchenko YuL, Matveev SA, Solov'ev IA.* Rol' angiogeneza v norme i patologii. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2001; 5 (1): 92–97.
11. *Коненков ВИ, Климонтов ВВ, Кузнецова ИВ.* Нарушения ангиогенеза и лимфангиогенеза при сахарном диабете. *Архив патологии.* 2014; 76 (2): 55–59. *Konenkov VI, Klimontov VV, Kuznetsova IV.* Impaired angiogenesis and lymphangiogenesis in diabetes mellitus. *Arkhiv patologii*. 2014; 76 (2): 55–59. PMID: 25051729. [Article in Russian, English abstract].
12. *Risau W, Flamme I.* Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1995; 11: 73–91. DOI: 10.1146/annurev.cb.11.110195.000445. PMID: 8689573.
13. *Choi K.* Hemangioblast development and regulation. *Biochem Cell Biol.* 1998; 76 (6): 947–956. DOI: 10.1139/o99-007. PMID: 10392708.
14. *Павлов КА, Щеголев АИ, Дан ВН, Сапелкин СВ, Мишнев ОД.* Медиаторные взаимодействия при васкулогенезе и ангиогенезе. *Ангиология и сосудистая*

хирургия. 2009; 15 (2): 31–35. *Pavlov KA, Shchegolev AI, Dan VN, Sapelkin SV, Mishnev OD.* Mediatornye vzaimodeystviya pri vaskulogeneze i angiogeneze. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2009; 15 (2): 31–35.

15. *Watt SM, Athanassopoulos A, Harris AL, Tsaknakis G.* Human endothelial stem/progenitor cells, angiogenic factors and vascular repair. *J R Soc Interface.* 2010; 7 (6): 731–751. DOI: 10.1098/rsif.2010.0377.focus. PMID: 20843839.
16. *Макаревич ПИ, Шевелев АЯ, Рыбалкин ИН, Каширина НМ, Липатова ЛН, Цоколаева ЗИ и др.* Новые плазмидные конструкции, предназначенные для терапевтического ангиогенеза и несущие гены ангиогенных факторов роста – VEGF, HGF и ангиопоэтина-1. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2010; 5 (1): 47–52. *Makarevich PI, Shevelev AYa, Rybalkin IN, Kashirina NM, Lipatova LN, Tsokolaeva ZI et al.* Novel plasmid constructs with angiogenic growth factors genes human VEGF, HGF and angiopoietin-1 for therapeutic angiogenesis. *Cellular Transplantology and Tissue Engineering***.** 2010; V (1): 47–52. [English abstract].
17. *Carmeliet P, Collen D.* Transgenic mouse models in angiogenesis and cardiovascular disease. *J Pathol.* 2000; 190 (3): 387–405. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<387::AID-PATH595>3.0.CO;2-R. PMID: 10685072.
18. *Cook KM, Figg WD.* Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60 (4): 222–243. DOI: 10.3322/caac.20075. PMID: 20554717.
19. *Коненков ВИ, Климентов ВВ.* Генные и клеточные технологии в лечении синдрома диабетической стопы. *Сахарный диабет.* 2014; 1: 63–69. *Konenkov VI, Klimontov VV.* Gene and cell-based technologies for the treatment of diabetic foot syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2014; 1: 63–69. DOI: 10.14341/DM2014163-69. [English abstract].
20. *Парфенова ЕВ, Ткачук ВА.* Перспективы генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопросы медицинской химии.* 2000; 46 (3): 293–310. *Parfenova EV, Tkachuk VA.* Perspektivyi gennoy terapii serdechno-sosudistyih zabolevaniy. *Voprosy meditsinskoy khimiii*. 2000; 46 (3): 293–310. PMID: 11033888. [Article in Russian, English abstract].
21. *Alessandri G, Girelli M, Taccagni G, Colombo A, Nicosia R, Caruso A. et al.* Human vasculogenesis *ex vivo*: embryonal aorta as a tool for isolation of endothelial cell progenitors. *Lab Invest*. 2001; 81 (6): 875–885. PMID: 11406648
22. *Дыбан АП.* Стволовые клетки в экспериментальной и клинической медицине. *Медицинский академический журнал*. 2002; 3 (2): 3–24. *Dyban AP.* Stvolovye kletki v eksperimental'noy i klinicheskoy meditsine. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal.* 2002; 3 (2): 3–24.
23. *Poh M, Boyer M, Solan A, Dahl SL, Pedrotty D, Banik SS et al.* Blood vessels engineered from human cells. *Lancet.* 2005; 365 (9477): 2122–2124. PMID: 15964449.
24. *Покровский АВ, Сапелкин СВ.* Роль новых медицинских технологий в ангиологии и сосудистой хирургии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008; 14 (1): 9–12. *Pokrovskiy AV, Sapelkin SV.* Rol' novykh meditsinskikh tekhnologiy v angiologii i sosudistoy khirurgii. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2008; 14 (1): 9–12.
25. *Еремеева МВ.* Возможности применения стволовых клеток и клеток-предшественников для стимуляции реваскуляризации и регенерации органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010; XII (1): 86–93. *Eremeeva MV.* Application of stem cells and precursor cells for stimulation of organ revascularization and regeneration. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov=Russian Journal of Transplantology and artificial organs.* 2010; XII (1): 86–93. DOI: 10.15825/1995-1191-2010-1-86-93. [English abstract].
26. *Кузнецов МР, Черников ВП, Тепляков СА, Сизарев АВ, Тугдумов БВ, Габиева МГ, Джалилова НС.* Клинико-морфологические параллели различных степеней хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010; 16 (3): 152–157. *Kuznetsov MR, Chernikov VP, Teplyakov SA, Sizarev AV, Tugdumov BV, Gabieva MG, Dzhalilova NS.* Kliniko-morfologicheskie paralleli razlichnykh stepeney khronicheskoy arterial'noy nedostatochnosti nizhnikh konechnostey. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2010; 16 (3): 152–157.
27. *Botti C, Maione C, Coppola A, Sica V, Cobellis G.* Autologous bone marrow cell therapy for peripheral arterial disease. *Stem Cells Cloning*. 2012; 5: 5–14. DOI: 10.2147/SCCAA.S28121. PMID: 24198534
28. *Репин ВС.* Трансплантация клеток: новые реальности в медицине. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1998; 126 (1): 14–28. *Repin VS.* Transplantatsiya kletok: novye real'nosti v meditsine. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1998; 126 (1): 14–28.
29. *Nemeno-Guanzon JG, Lee S, Berg JR, Jo YH, Yeo JE, Nam BM et al.* Trends in Tissue Engineering for Blood Vessels. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012: 956345. DOI: 10.1155/2012/956345. PMID: 23251085.
30. *Повещенко ОВ, Повещенко АФ, Коненков ВИ.* Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза. *Успехи физиологических наук.* 2012; 43 (3): 48–61. *Poveshchenko OV, Poveshchenko AF, Konenkov VI.* Physiological and cytological bases of cellular regulation of angiogenesis. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2012; 43 (3): 48–61. PMID: 23101379. [Article in Russian, English abstract].
31. *Давыденко ВВ, Мачс ВМ.* Стимулированный ангиогенез – новое направление в лечении при ишемических состояниях. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2000; 159 (1): 117–120. *Davydenko VV, Machs VM.* Stimulated angiogenesis: a new trend in the treatment of ischemic conditions. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2000; 159 (1): 117–120. PMID: 10890120. [Article in Russian, No abstract available].

32. *Константинов БА, Гавриленко АВ, Воронов ДА, Шереметьева ГФ.* Перспективы использования генной инженерии в лечении критических ишемических состояний. *Анналы Российского научного центра хирургии Российской академии медицинских наук*. 2004; 13: 71–73. *Konstantinov BA, Gavrilenko AB, Voronov DA, Sheremet'eva GF.* Perspektivy ispol'zovaniya gennoy inzhenerii v lechenii kriticheskikh ishemicheskikh sostoyaniy. *Annaly Rossiyskogo nauchnogo tsentra khirurgii Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2004; 13: 71–73.
33. *Бокерия ЛА, Спиридонов АА, Еремеева МВ, Аракелян ВС, Демидова ОА.* Первый опыт комбинированного лечения хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов неоангиогенеза. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания: ангиология и сосудистая хирургия».* 2006; 7 (4): 73–80. *Bokeriya LA, Spiridonov AA, Eremeeva MB, Arakelyan BC, Demidova OA.* Pervyy opyt kombinirovannogo lecheniya khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey s ispol'zovaniem stimulyatorov neoangiogeneza. *Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabolevaniya: angiologiya i sosudistaya khirurgiya»*. 2006; 7 (4): 73–80.
34. *Brudno Y, Ennett-Shepard AB, Chen RR, Aizenberg M, Mooney DJ.* Enhancing microvascular formation and vessel maturation through temporal control over multiple pro-angiogenic and pro-maturation factors. *Biomaterials.* 2013; 34 (36): 9201–9209. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.007. PMID: 23972477.
35. *Mangiafico RA, Mangiafico M.* Medical treatment of critical limb ischemia: current state and future directions. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011; 9 (6): 658–676. DOI: 10.2174/157016111797484107. PMID: 21595626.
36. *Shimamura M, Nakagami H, Koriyama H, Morishita R.* Gene therapy and cell-based therapies for therapeutic angiogenesis in peripheral artery disease. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 186215. DOI: 10.1155/2013/186215. PMID: 24294599.
37. *Гавриленко АВ, Воронов ДА, Фомичева ИИ.* Генно-инженерные технологии стимуляции ангиогенеза в лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Анналы хирургии.* 2005; 4: 5–8. *Gavrilenko AV, Voronov DA, Fomicheva II.* Genno-inzhenernye tekhnologii stimulyatsii angiogeneza v lechenii khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey. *Annaly khirurgii.* 2005; 4: 5–8.
38. *Silvestre JS.* Pro-angiogenic cell-based therapy for the treatment of ischemic cardiovascular diseases. *Thromb Res.* 2012; 130 (1): 90–94. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.287. PMID: 23026676.
39. *Хорев НГ, Елыкомов ВА, Залозный ДА.* Терапевтический клеточный ангиогенез в лечении заболеваний периферических артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17 (2): 36–44. *Khorev NG, Elykomov VA, Zaloznyy DA.* Terapevticheskiy kletochnyy angiogenez v lechenii zabolevaniy perifericheskikh arteriy. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2011; 17 (2): 36–44.
40. *Бокерия ЛА, Георгиев ГП, Голухова ЕЗ, Еремеева МВ, Ким АИ, Киселев СЛ и др.* Клеточные и интерактивные технологии в лечении врожденных и приобретенных пороков сердца и ишемической болезни сердца. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2004; 9: 48–55. *Bokeriya LA, Georgiev GP, Golukhova E3, Eremeeva MV, Kim AI, Kiselev SL et al.* Cell and interactive technologies in the treatment of congenital and acquired heart diseases and ischemic heart disease. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2004; 9: 48–55. PMID: 15526687. [Article in Russian, No abstract available].
41. *Талицкий КА, Булкина ОС, Арефьева ТИ, Воробьева ОН, Левицкий ИВ, Федорович АА и др.* Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2011; VI (3): 89–98. *Talitskiy KA, Bulkina OS, Aref'eva TI, Vorob'eva ON, Levitskiy IV, Fedorovich AA et al.* Efficacy of therapeutic angiogenesis in patients with chronic lower limb ischemia. *Cellular Transplantology and Tissue Engineering.* 2011; VI (3): 89–98. [English abstract].
42. *Davies MG.* Critical limb ischemia: cell and molecular therapies for limb salvage. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2012; 8 (4): 20–27. PMID: 23342184.
43. *Ferrara N, Henzel WJ.* Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; 161 (2): 851–858. DOI: 10.1016/0006-291X(89)92678-8. PMID: 2735925.
44. *Plouët J, Schilling J, Gospodarowicz D.* Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by AtT-20 cells. *EMBO J.* 1989; 8 (12): 3801–3806. PMID: 2684646.
45. *Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29 (6): 789–791. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179663. PMID: 19164810
46. *Nieves BJ, D'Amore PA, Bryan BA.* The function of vascular endothelial growth factor. *Biofactors.* 2009; 35 (4): 332–337. DOI:10.1002/biof.46. PMID: 19415738.
47. *Салафутдинов ИИ, Шафигуллина АК, Ялвач МЭ, Лагарькова МА, Шутова МВ, Киселев СЛ и др.* Эффект одновременной экспрессии различных изоформ фактора роста эндотелия сосудов VEGF и основного фактора роста фибробластов FGF2 на пролиферацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека HUVEC. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2010; V (2): 62–67. *Salafutdinov II, Shafigullina AK, Yalvac ME, Lagarkova MA, Shutova MV, Kiselev SL et al.* Effect of simultaneous expression of various isoforms of vascular endothelial growth factor VEGF and fibroblast growth factor FGF2 on proliferation of human umbilical cord blood cells HUVEC. *Cellular Transplantology and Tissue Engineering.* 2010; V (2): 62–67. [English abstract].
48. *Takeshita S, Pu LQ, Stein LA, Sniderman AD, Bunting S, Ferrara N et al.* Intramuscular administration of vascular endothelial growth factor induces dose-depen-

dent collateral artery augmentation in a rabbit model of chronic limb ischemia. *Circulation.* 1994; 90 (5 Pt 2): II228–234. PMID: 7525111.

49. *Becit N, Ceviz M, Kocak H, Yekeler I, Unlü Y, Celenk C, Akin Y.* The effect of vascular endothelial growth factor on angiogenesis: an experimental study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 22 (4): 310–316. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1468. PMID: 11563889.
50. *Бочков НП, Константинов БА, Гавриленко АВ, Воронов ДА, Авдеева СВ, Хайдарова НВ и др.* Генно-инженерные технологии в лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2006; 9: 6–11. *Bochkov NP, Konstantinov BA, Gavrilenko AV, Voronov DA, Avdeeva SV, Khaydarova NV et al.* The technologies of genetic engineering in treatment of chronic lower limb ischemia. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2006; 9–10: 6–11. PMID: 17111917. [Article in Russian, English abstract].
51. *Pearlman JD, Hibberd MG, Chuang ML, Harada K, Lopez JJ, Gladstone SR et al.* Magnetic resonance mapping demonstrates benefits of VEGF-induced myocardial angiogenesis. *Nat Med.* 1995; 1 (10): 1085−1089. DOI: 10.1038/nm1095-1085. PMID: 7489368.
52. *Baumgartner I.* Therapeutic angiogenesis: theoretic problems using vascular endothelial growth factor. *Curr Cardiol Rep.* 2000; 2 (1): 24–28. DOI: 10.1007/s11886-000-0021-6. PMID: 10980868.
53. *Birk DM, Barbato J, Mureebe L, Chaer RA.* Current insights on the biology and clinical aspects of VEGF regulation. *Vasc Endovascular Surg.* 2008 Dec – 2009 Jan; 42 (6): 517–530. DOI: 10.1177/1538574408322755. PMID: 18799497.
54. *Isner JM, Walsh K, Symes J, Pieczek A, Takeshita S, Lowry J et al.* Arterial gene transfer for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Hum Gene Ther.* 1996; 7 (8): 959−988. DOI: 10.1089/hum.1996.7.8-959. PMID: 8727509
55. *Бокерия ЛА, Демидова ОА, Аракелян ВС, Еремеева МВ.* Опыт лечения хронической ишемии нижних конечностей с помощью генного препарата сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF165 – «ангиостимулина». *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания: ангиология и сосудистая хирургия».* 2006; 7 (1): 74–81. *Bokeriya LA, Demidova OA, Arakelyan VS, Eremeeva MV.* Opyt lecheniya khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey s pomoshch'yu gennogo preparata sosudisto-endotelial'nogo faktora rosta VEGF165 – «angiostimulina». *Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabolevaniya: angiologiya i sosudistaya khirurgiya».* 2006; 7 (1): 74–81.
56. *Гавриленко АВ, Воронов ДА, Константинов БА, Бочков НП.* Сочетание реконструктивных сосудистых операций с генно-инженерными технологиями стимуляции ангиогенеза: современная стратегия улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008; 14 (4): 49–53. *Gavrilenko AV, Voronov DA, Konstantinov BA, Bochkov NP.* Sochetanie rekonstruktivnykh sosudistykh operatsiy s genno-inzhenernymi tekhnologiyami stimulyatsii angiogeneza: sovremennaya strategiya uluchsheniya otdalennykh rezul'tatov lecheniya patsientov s khronicheskoy ishemiey nizhnikh konechnostey. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2008; 14 (4): 49–53.
57. *Плотников МВ, Ризванов АА, Масгутов РФ, Мавликеев МО, Салафутдинов ИИ, Газизов ИМ и др.* Первый клинический опыт применения прямой генной терапии VEGF и bFGF при лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2012; VII (3): 180–184. *Plotnikov MV, Rizvanov AA, Masgutov RF, Mavlikeev MO, Salafutdinov II, Gazizov IM et al.* The first clinical experience of direct gene therapy using VEGF and bFGF in treatment patients with critical lower limb ischemia. *Cellular Transplantology and Tissue Engineering***.** 2012; VII (3): 180–184. [English abstract].
58. *Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K, Isner JM.* Constitutive expression of $phVEGF_{165}$ after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 1998; 97 (12): 1114−1123. DOI: 10.1161/01.CIR.97.12.1114. PMID: 9537336.
59. *Isner JM, Baumgartner I, Rauh G, Schainfeld R, Blair R, Manor O et al.* Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg.* 1998; 28 (6): 964−975. DOI: 10.1016/S0741-5214(98)70022-9. PMID: 9845647.
60. *Losordo DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Esakof DD, Maysky M et al.*Gene therapy for myocardial angiogenesis: Initial clinical results with direct myocardial injection of $phVEGF_{165}$ as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation.* 1998; 98 (25): 2800−2804. DOI: 10.1161/01.CIR.98.25.2800. PMID: 9860779.
61. *Armelin HA.* Pituitary extracts and steroid hormones in the control of 3T3 cell growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973; 70 (9): 2702–2706. PMID: 4354860.
62. *Powers CJ, McLeskey SW, Wellstein A.* Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocrine Related Cancer.* 2000; 7 (3): 165–197. DOI: 10.1677/erc.0.0070165. PMID: 11021964.
63. *Presta M, Dell'Era P, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rusnati M.* Fibroblast growth factor / fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005; 16 (2): 159–178. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.004. PMID: 15863032.
64. *Yu X*, *White KE*. Fibroblast growth factor 23 and its receptors. *Ther Apher Dial.* 2005; 9 (4): 308–312. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2005.00287.x PMID: 16076372.
65. *Abraham JA, Whang JL, Tumolo A, Mergia A, Friedman J, Gospodarowicz D, Fiddes JC.* Human basic fibroblast growth factor: nucleotide sequence and genomic organization. *EMBO J.* 1986; 5 (10): 2523–2528. PMID: 3780670.

66. *Itoh N, Ornitz DM.* Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *J Biochem.* 2011; 149 (2): 121–130. DOI: 10.1093/jb/mvq121. PMID: 20940169.
67. *Chen GJ, Forough R.* Fibroblast growth factors, fibroblast growth factor receptors, diseases, and drugs. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2006; 1 (2): 211–224. DOI: 10.2174/157489006777442478 PMID: 18221087.
68. *Феофанова ЕВ, Данилова ТГ.* Клиническое значение основного фактора роста фибробластов крови при ревматоидном артрите. *Лечение и профилактика*. 2013; 7 (3): 46–52. *Feofanova EV, Danilova TG.* Klinicheskoe znachenie osnovnogo faktora rosta fibroblastov krovi pri revmatoidnom artrite. *Lechenie i profilaktika*. 2013; 7 (3): 46–52.
69. *Chu H, Wang Y.* Therapeutic angiogenesis: controlled delivery of angiogenic factors. *Ther Deliv.* 2012; 3 (6): 693–714. PMID: 22838066.
70. *Cordon-Cardo C, Vlodavsky I, Haimovitz-Friedman A, Hicklin D, Fuks Z.* Expression of basic fibroblast growth factor in normal human tissues. *Lab Invest.* 1990; 63 (6): 832–840. PMID: 2255190.
71. *Vlodavsky I, Fuks Z, Ishai-Michaeli R, Bashkin P, Levi E, Korner G et al.* Extracellular matrix-resident basic fibroblast growth factor: implication for the control of angiogenesis. *J Cell Biochem.* 1991; 45 (2): 167–176. PMID: 1711529.
72. *Slavin J.* Fibroblast growth factors: at the heart of angiogenesis. *Cell Biol Int.* 1995; 19 (5): 431–444. PMID: 7543787.
73. *Hull MA, Brough JL, Powe DG, Carter GI, Jenkins D, Hawked CJ.* Expression of basic fibroblast growth factor in intact and ulcerated human gastric mucosa. *Gut.* 1998; 43 (4): 525–536. DOI: 10.1136/gut.43.4.525. PMID: 9824581.
74. *Gajdusek CM, Luo Z, Mayberg MR.* Basic fibroblast growth factor and transforming growth factor beta-1: synergistic mediators of angiogenesis *in vitro. J Cell Physiol.* 1993; 157 (1): 133–144. PMID: 7691833.
75. *McNeil PL, Muthukrishnan L, Warder E, D'Amore PA.* Growth factors are released by mechanically wounded endothelial cells. *J Cell Biol.* 1989; 109 (2): 811–822. PMID: 2760113.
76. *Dellian M, Witwer BP, Salehi HA, Yuan F, Jain RK.* Quantitation and physiological characterization of angiogenic vessels in mice: effect of basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor, and host microenviroment. *Am J Pathol.* 1996; 149 (1): 59–71. PMID: 8686763.
77. *Yanagisawa-Miwa A, Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, Kido H, Kamijo T et al.* Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science.* 1992; 257 (5075): 1401–1403. DOI: 10.1126/science.1382313. PMID: 1382313.
78. *Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S et al.* Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation.* 1995; 91 (1): 145–153. DOI: 10.1161/01.CIR.91.1.145. PMID: 7805195.
79. *Watanabe E, Smith DM, Sun J, Smart FW, Delcarpio JB, Roberts TB et al.* Effect of basic fibroblast growth factor on angiogenesis in the infarcted porcine heart. *Basic Res Cardiol.* 1998; 93 (1): 30–37. PMID: 9538935.
80. *Miyataka M, Ishikawa K, Katori R.* Basic fibroblast growth factor increased regional myocardial blood flow and limited infarct size of acutely infarcted myocardium in dogs. *Angiology.* 1998; 49 (5): 381–390. DOI: 10.1177/000331979804900507. PMID: 9591530.
81. *Baffour R, Garb JL, Kaufman J, Berman J, Rhee SW, Norris MA, Friedmann P.* Angiogenic therapy for the chronically ischemic lower limb in a rabbit model. *J Surg Res.* 2000; 93 (2): 219–229. DOI: 10.1006/jsre.2000.5980. PMID: 11027464.
82. *Sellke FW, Laham RJ, Edelman ER, Pearlman JD, Simons M.* Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and early results. *Ann Thorac Surg.* 1998; 65 (6): 1540–1544. DOI: 10.1016/S0003-4975(98)00340-3. PMID: 9647055.
83. *Laham RJ, Chronos NA, Pike M, Leimbach ME, Udelson JE, Pearlman JD et al.* Intracoronary basic fibroblast growth factor (FGF2) in patients with severe ischemic heart disease: results of a Phase I open-label dose escalation study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (7): 2132–2139. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00988-8. PMID: 11127452.
84. *Bush M, Samara E, Whitehouse M, Yoshizawa C, Novicki DL, Pike M et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant FGF2 in a phase I trial in coronary artery disease. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41 (4): 378–385. DOI: 10.1177/00912700122010230. PMID: 11304894.
85. *Simons M, Annex BH, Laham RJ, Kleiman N, Henry T, Dauerman H et al.* Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation.* 2002; 105 (7): 788–793. DOI: 10.1161/hc0802.104407. PMID: 11854116.
86. *Aviles RJ, Annex BH, Lederman RJ.* Testing clinical therapeutic angiogenesis using basic fibroblast growth factor (FGF2). *Brit J Pharmacol.* 2003; 140 (4): 637–646. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705493 PMID: 14534147.
87. *Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE, Stine A, Arevalo JL, Chew EY, Quyyumi AA.* Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (4): 1239–1244. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00882-2. PMID: 11028477.
88. *Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visoná A, Capogrossi MC et al.* Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther.* 2008; 16 (5): 972–978. DOI: 10.1038/mt.2008.33. PMID: 18388929.
89. *Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF, Tenaglia AN, Hermiller JB et al.* Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth

factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359 (9323): 2053–2058. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08937-7. PMID: 12086757.

90. *Zisch AH, Lutolf MP, Hubbell JA.* Biopolymeric delivery matrices for angiogenic growth factors. *Cardiovasc Pathol.* 2003; 12 (6): 295–310. DOI: 10.1016/S1054-8807(03)00089-9. PMID: 14630296.
91. *Nillesen ST, Geutjes PJ, Wismans R, Schalkwijk J, Daamen WF, van Kuppevelt TH.* Increased angiogenesis and blood vessel maturation in acellular collagen-heparin scaffolds containing both FGF2 and VEGF. *Biomaterials.* 2007; 28 (6): 1123–1131. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.10.029. PMID: 17113636.
92. *Marui A, Tabata Y, Kojima S, Yamamoto M, Tambara K, Nishina T et al.* A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I–IIa study. *Circ J.* 2007; 71 (8): 1181–1186. DOI: 10.1253/circj.71.1181. PMID: 17652878.
93. *Hashimoto T, Koyama H, Miyata T, Hosaka A, Tabata Y, Takato T, Nagawa H.* Selective and sustained delivery of basic fibroblast growth factor (bFGF) for treatment of peripheral arterial disease: results of a phase I trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38 (1): 71–75. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.02.005. PMID: 19328029.
94. *Саркисов ДС, Глущенко ЕВ, Гуруков ШР, Морозов СС, Туманов ВП, Бережков НВ.* Аллотрансплантация культивированных фибробластов на незаживающие раны после аутодермопластики. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1991; 111 (5): 542–544. *Sarkisov DS, Glushchenko EV, Gurukov ShR, Morozov SS, Tumanov VP, Berezhkov NV.* Allotransplantation of cultured fibroblasts on non-healing wounds after autodermatoplas. *Biull Eksp Biol Med.* 1991; 111 (5): 542–544. PMID: 1878577. [Article in Russian, English abstract].
95. *Саркисов ДС, Алексеев АА, Глущенко ЕВ, Морозов СС, Серов ГГ, Туманов ВП, Федоров ВД.* Теоретические и практические аспекты использования культивированных фибробластов при восстановлении целостности кожных покровов. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 1994; 6: 6–11. *Sarkisov DS, Alekseev AA, Glushchenko EV, Morozov SS, Serov GG, Tumanov VP, Fedorov VD.* Theoretical and practical aspects of using cultured fibroblasts for skin reconstruction. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 1994; (6): 6–11. PMID: 7522707. [Article in Russian, No abstract available].
96. *Саркисов ДС, Федоров ВД, Глущенко ЕВ, Алексеев АА, Туманов ВП, Серов ГГ и др.* Использование культивированных фибробластов для восстановления кожных покровов у тяжелообожженных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1995; 119 (6): 566–570. *Sarkisov DS, Fedorov VD, Glushchenko EV, Alekseev AA, Tumanov VP, Serov GG et al.* Use of cultured fibroblasts for restoration of skin in severe burns. *Biull Eksp Biol Med.* 1995; 119 (6): 566–570. PMID: 8589373. [Article in Russian, No abstract available].
97. *Tsuboi R, Rifkin DB.* Recombinant basic fibroblast growth factor stimulates wound healing in healing-impaired db/db mice. *J Exp Med.* 1990; 172 (1): 245–251. DOI: 10.1084/jem.172.1.245. PMID: 2358777.
98. *Uchi H, Igarashi A, Urabe K, Koga T, Nakayama J, Kawamori R et al.* Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. *Eur J Dermatol.* 2009; 19 (5): 461–468. DOI: 10.1684/ejd.2009.0750. PMID: 19638336.
99. *Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, Ito T, Tada H, Teramukai S et al.* An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a novel medical matrix and fibroblast growth factor in patients with chronic skin ulcers: a study protocol. *Am J Transl Res.* 2012; 4 (1): 52–59. PMID: 22347522.
100. *Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A.* A basic fibroblast growth factor improved the quality of skin grafting in burn patients. *Burns.* 2005; 31 (7): 855–858. DOI: 10.1016/j.burns.2005.04.008. PMID: 16199295.
101. *Никитенко ВИ, Павловичев СА, Полякова ВС, Копылов ВА, Гнедой СН, Миханов ВА, Никитенко ИЕ.* Использование факторов роста фибробластов для лечения ран и ожогов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012; 12: 72–76. *Nikitenko VI, Pavlovichev SA, Polyakova VS, Kopylov VA, Gnedoy SN, Mikhanov VA, Nikitenko IE.* The use of fybropblast growth factor in wound and burn treatment. *Journal Surgery named after N.I. Pirogov.* 2012; 12: 72–76.
102. *Миханов ВА, Полякова ВС, Копылов ВА, Абземелева РА.* Особенности приживления аутодермотрансплантатов на негранулирующие глубокие послеожоговые раны кожи под действием препарата «Винфар». *Морфологические ведомости.* 2013; 2: 55–60. *Mikhanov VA, Polyakova VS, Kopylov VA, Abzemeleva RA.* Features autodermotransplant engraftment by granulating not deep post-burn wounds of the skin under the influence of the drug «VINFAR». *Morphological Newsletter.* 2013; 2: 55–60. [English abstract].
103. *Akita S, Akino K, Imaizumi T, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A.* The quality of pediatric burn scars is improved by early administration of basic fibroblast growth factor. *J Burn Care Res.* 2006; 27 (3): 333–338. DOI: 10.1097/01.BCR.0000216742.23127.7A. PMID: 16679903.
104. *Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A.* Basic fibroblast growth factor accelerates and improves second-degree burn wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008; 16 (5): 635–641. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00414.x. PMID: 19128258.
105. *Matsumoto S, Tanaka R, Okada K, Arita K, Hyakusoku H, Miyamoto M. et al.* The Effect of Control-released Basic Fibroblast Growth Factor in Wound Healing: Histological Analyses and Clinical Application. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2013; 1: e44. DOI: 10.1097/GOX.0b013e3182a88787. PMID: 25289238.
106. *Bethel A, Kirsch JR, Koehler RC, Finklestein SP, Traystman RJ.* Intravenous basic fibroblast growth factor de-

creases brain injury resulting from focal ischemia in cats. *Stroke.* 1997; 28 (3): 609–615. DOI: 10.1161/01.STR.28.3.609. PMID: 9056620.

107. *Paciaroni M, Bogousslavsky J.* Trafermin for stroke recovery: Is it time for anotherrandomized clinical trial? *Expert Opin Biol Ther.* 2011; 11 (11): 1533–1541. DOI: 10.1517/14712598.2011.616888. PMID: 21883031.
108. *Bogousslavsky J, Victor SJ, Salinas EO, Pallay A, Donnan GA, Fieschi C et al.* Fiblast (trafermin) in acute stroke: Results of the European-Australian phase II/III safety and efficacy trial. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 14 (3–4): 239–251. DOI: 10.1159/000065683. PMID: 12403958.
109. *Alzheimer C, Werner S.* Fibroblast growth factors and neuroprotection. *Adv Exp Med Biol.* 2002; 513: 335–351. PMID: 12575827.
110. *Wolf WA, Martin JL, Kartje GL, Farrer RG.* Evidence for fibroblast growth factor-2 as a mediator of amphetamine-enhanced motor improvement following stroke. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e108031. DOI: 10.1371/journal.pone.0108031. PMID: 25229819.
111. *Wei OY, Huang YL, Da CD, Cheng JS.* Alteration of basic fibroblast growth factor expression in rat during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin.* 2000; 21 (4): 296–300. PMID: 11324453.
112. *Folkman J, Szabo S, Stovroff M, McNeil P, Li W, Shing Y.* Duodenal ulcer. Discovery of a new mechanism and development of angiogenic therapy that accelerates healing. *Ann Surg.* 1991; 214 (4): 414–425. PMID: 1719945.
113. *Hull MA, Cullen DJ, Hudson N, Hawkey CJ.* Basic fibroblast growth factor treatment for non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric ulceration. *Gut.* 1995; 37 (5): 610–612. PMID: 8549933.
114. *de Larco JE, Todaro GJ.* Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978; 75 (8): 4001–4005. PMID: 211512.
115. *Valluru M, Staton CA, Reed MW, Brown NJ.* Transforming Growth Factor-β and Endoglin Signaling Orchestrate Wound Healing. *Front Physiol.* 2011; 2: 89. DOI: 10.3389/fphys.2011.00089. PMID: 22164144.
116. *Roberts AB, Sporn MB.* Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-β (TGF-β). *Growth Factors.* 1993; 8 (1): 1–9. PMID: 8448037.
117. *Bertolino P, Deckers M, Lebrin F, ten Dijke P.* Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders. *Chest.* 2005; 128 (6): 585–590. DOI: 10.1378/chest.128.6_suppl.585S. PMID: 16373850.
118. *Сушельницкий С.* Трансформирующий фактор роста β и его роль в возникновении и развитии опухолей. *Экспериментальная онкология.* 2002; 24 (1): 3–12. *Souchelnytskyi S.* Transforming growth factor-β signaling and its role in cancer. *Experimental Oncology.* 2002; 24 (1): 3–12. [English abstract].
119. *Henrich-Noack P, Prehn JH, Krieglstein J.* TGF-beta 1 protects hippocampal neurons against degeneration caused by transient global ischemia. Dose-response relationship and potential neuroprotective mechanisms. *Stroke.* 1996; 27 (9): 1609–1614. DOI: 10.1161/01.STR.27.9.1609. PMID: 8784137.
120. *Dhandapani KM, Brann DW.* Transforming growth factor-beta: a neuroprotective factor in cerebral ischemia. *Cell Biochem Biophys.* 2003; 39 (1): 13–22. DOI: 10.1385/CBB:39:1:13. PMID: 12835526.
121. *Flanders KC, Burmester JK.* Medical applications of transforming growth factor-beta. *Clin Med Res.* 2003; 1 (1): 13–20. DOI: 10.3121/cmr.1.1.13. PMID: 15931280.
122. *Lefer AM, Tsao P, Aoki N, Palladino MA Jr.* Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-beta. *Science.* 1990; 249 (4964): 61–64. DOI: 10.1126/science.2164258. PMID: 2164258.
123. *Hermonat PL, Li D, Yang B, Mehta JL.* Mechanism of action and delivery possibilities for TGFbeta1 in the treatment of myocardial ischemia. *Cardiovasc Res.* 2007; 74 (2): 235–243. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.01.016. PMID: 17331484.
124. *Kohler N, Lipton A.* Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity. *Exp Cell Res.* 1974; 87: 297–301. PMID: 4370268.
125. *Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L.* A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1974; 71 (4): 1207–1210. PMID: 4208546.
126. *Westermark B, Wasteson A.* A platelet factor stimulating human normal glial cells. *Exp Cell Res.* 1976; 98 (1): 170–174. DOI: 10.1016/0014-4827(76)90476-6. PMID: 1253836.
127. *Heldin CH, Westermark B.* Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev.* 1999; 79 (4): 1283–1316. PMID: 10508235.
128. *Andrae J, Gallini R, Betsholtz C.* Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008; 22 (10): 1276–1312. DOI:10.1101/gad.1653708. PMID: 18483217.
129. *Макаров МС, Сторожева МВ, Конюшко ОИ, Боровкова НВ, Хватов ВБ.* Влияние концентрации тромбоцитарного фактора роста на пролиферативную активность фибробластов человека. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2013; 2: 111–115. *Makarov MS, Storozheva MV, Konyushko OI, Borovkova NV, Khvatov VB.* Vliyanie kontsentratsii trombotsitarnogo faktora rosta na proliferativnuyu aktivnost' fibroblastov cheloveka. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine.* 2013; 2: 111–115.
130. *Tahara A, Yasuda M, Itagane H, Toda I, Teragaki M, Akioka K. et. al.* Plasma levels of platelet-derived growth factor in normal subjects and patients with ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1991; 122 (4 Pt 1): 986–992. DOI:10.1016/0002-8703(91)90462-Q. PMID: 1833965.
131. *Ogawa H, Yasue H, Misumi I, Masuda T, Okumura K, Bannai S. et al.* Plasma platelet-derived growth factor levels in coronary circulation in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1992; 69 (5): 453–456. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90984-7. PMID: 1736605.
132. *Edelberg JM, Aird WC, Wu W, Rayburn H, Mamuya WS, Mercola M, Rosenberg RD.* PDGF mediates

cardiac microvascular communication. *J Clin Invest.* 1998; 102 (4): 837–843. DOI: 10.1172/JCI3058. PMID: 9710453.

133. *Edelberg JM, Lee SH, Kaur M, Tang L, Feirt NM, McCabe S et al*. Platelet-derived growth factor-AB limits the extent of myocardial infarction in a rat model: feasibility of restoring impaired angiogenic capacity in the aging heart. *Circulation.* 2002; 105 (5): 608–613. DOI: 10.1161/hc0502.103672. PMID: 11827927
134. *Edelberg JM, Cai D, Xaymardan M.* Translation of PDGF cardioprotective pathways. *Cardiovasc Toxicol.* 2003; 3 (1): 27–35. DOI: 10.1385/CT:3:1:27. PMID: 12668888.
135. *Wang H, Yin Y, Li W, Zhao X, Yu Y, Zhu J et al.* Over-expression of PDGFR-β promotes PDGF-induced proliferation, migration, and angiogenesis of EPCs through PI3K/Akt signaling pathway. *PLoS One.* 2012; 7 (2): e30503. DOI: 10.1371/journal.pone.0030503. PMID: 22355314.
136. *Fressinaud C, Vallat JM, Pouplard-Barthelaix A.* Platelet-derived growth factor partly prevents chemically induced oligodendrocyte death and improves myelin-like membranes repair *in vitro*. *Glia.* 1996; 16 (1): 40–50. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(199601)16:1<40::AID-GLIA5>3.0.CO;2-F. PMID: 8787772.
137. *Renner O, Tsimpas A, Kostin S, Valable S, Petit E, Schaper W, Marti HH.* Time- and cell type-specific induction of platelet-derived growth factor receptor-beta during cerebral ischemia. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003; 113 (1–2): 44–51. DOI: 10.1016/S0169-328X(03)00085-8. PMID: 12750005.
138. *Shen J, Ishii Y, Xu G, Dang TC, Hamashima T, Matsushima T et al.* PDGFR-β as a positive regulator of tissue repair in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32 (2): 353–367. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.136. PMID: 21952111.
139. *Moriya J, Wu X, Zavala-Solorio J, Ross J, Liang XH, Ferrara N.* Platelet-derived growth factor C promotes revascularization in ischemic limbs of diabetic mice. *J Vasc Surg.* 2014; 59 (5): 1402–1409. e1–4. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.04.053. PMID: 23856609.
140. *Wieman TJ, Smiell JM, Su Y.* Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care.* 1998; 21 (5): 822–827. DOI: 10.2337/diacare.21.5.822. PMID: 9589248.
141. *Embil JM, Papp K, Sibbald G, Tousignant J, Smiell JM, Wong B, Lau CY.* Recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) for healing chronic lower extremity diabetic ulcers: an open-label clinical evaluation of efficacy. *Wound Repair Regen.* 2000; 8 (3): 162–168. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2000.00162.x. PMID: 10886806.
142. *Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Altrock BW, Pence PC, Heggers JP et al.* Recombinant human platelet-derived growth factor-BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Ann Plast Surg.* 1992; 29 (3): 193–201. PMID: 1524367.
143. *Friedlaender GE, Lin S, Solchaga LA, Snel LB, Lynch SE.* The role of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) in orthopaedic bone repair and regeneration. *Curr Pharm Des.* 2013; 19 (19): 3384–3390. DOI: 10.2174/1381612811319190005. PMID: 23432673.
144. *Nakamura T, Nawa K, Ichihara A.* Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984; 122 (3): 1450–1459. DOI: 10.1016/0006-291X(84)91253-1. PMID: 6477569.
145. *Schmidt C, Bladt F, Goedecke S, Brinkmann V, Zschiesche W, Sharpe M et al.* Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development. *Nature.* 1995; 373: 699–702. DOI: 10.1038/373699a0. PMID: 7854452.
146. *Boros P, Miller CM.* Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. *Lancet.* 1995; 345 (8945): 293–295. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90279-1. PMID: 7837864.
147. *Isobe M, Futamatsu H, Suzuki J.* Hepatocyte growth factor: Effects on immune-mediated heart diseases. *Trends Cardiovasc Med.* 2006; 16 (6): 188–193. DOI: 10.1016/j.tcm.2006.03.007. PMID: 16839861.
148. *Itoh H, Naganuma S, Takeda N, Miyata S, Uchinokura S, Fukushima T et al.* Regeneration of injured intestinal mucosa is impaired in hepatocyte growth factor activator-deficient mice. *Gastroenterology.* 2004; 127 (5): 1423–1435. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.027. PMID: 15521012.
149. *Miyazawa K.* Hepatocyte growth factor activator (HGFA): a serine protease that links tissue injury to activation of hepatocyte growth factor. *FEBS J.* 2010; 277 (10): 2208–2214. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07637.x. PMID: 20402766.
150. *Nakamura T, Nawa K, Ichihara A.* Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984; 122 (3): 1450–1459. DOI: 10.1016/0006-291X(84)91253-1. PMID: 6477569.
151. *Balkovetz DF, Lipschutz JH.* Hepatocyte growth factor and the kidney: it is not just for the liver. *Int Rev Cytol.* 1998; 186: 225–260. DOI: 10.1016/S0074-7696(08)61055-4. PMID: 9770301.
152. *Matsumori A, Furukawa Y, Hashimoto T, Ono K, Shioi T, Okada M et al.* Increased circulating hepatocyte growth factor in the early stage of acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 221 (2): 391–395. DOI: 10.1006/bbrc.1996.0606. PMID: 8619866.
153. *Rychli K, Richter B, Hohensinner PJ, Kariem Mahdy A, Neuhold S, Zorn G et al.* Hepatocyte growth factor is a strong predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Heart.* 2011; 97 (14): 1158–1163. DOI: 10.1136/hrt.2010.220228. PMID: 21572126.
154. *Van Belle E, Witzenbichler B, Chen D, Silver M, Chang L, Schwall R, Isner JM.* Potentiated angiogenic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor

via induction of vascular endothelial growth factor: the case for paracrine amplification of angiogenesis. *Circulation.* 1998; 97 (4): 381–390. DOI: 10.1161/01.CIR.97.4.381. PMID: 9468212.

155. *Aoki M, Morishita R, Taniyama Y, Kaneda Y, Ogihara T.* Therapeutic angiogenesis induced by hepatocyte growth factor: potential gene therapy for ischemic diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2000; 7 (2): 71–76. DOI: 10.5551/jat1994.7.71. PMID: 11426585.
156. *Madonna R, Cevik C, Nasser M, De Caterina R.* Hepatocyte growth factor: molecular biomarker and player in cardioprotection and cardiovascular regeneration. *Thromb Haemost.* 2012; 107 (4): 656–661. DOI: 10.1160/TH11-10-0711. PMID: 22318499.
157. *Taniyama Y, Morishita R, Aoki M, Nakagami H, Yamamoto K, Yamazaki K et al.* Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat and rabbit hindlimb ischemia models: preclinical study for treatment of peripheral arterial disease. *Gene Ther.* 2001; 8 (3): 181–189. PMID: 11313789.
158. *Morishita R, Aoki M, Hashiya N, Makino H, Yamasaki K, Azuma J et al.* Safety evaluation of clinical gene therapy using hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease. *Hypertension.* 2004; 44 (2): 203–209. DOI: 10.1161/01.HYP.0000136394.08900.ed. PMID: 15238569.
159. *Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, Daniel G, Henry TD, Koga M et al.* Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 2008; 118 (1): 58–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727347. PMID: 18559703.
160. *Morishita R, Makino H, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Azuma J et al.* Phase I/IIa clinical trial of therapeutic angiogenesis using hepatocyte growth factor gene transfer to treat critical limb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31 (3): 713–720. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.219550. PMID: 21183732.
161. *Чертков ИЛ, Фриденштейн АЯ.* Клеточные основы кроветворения. М.: Медицина, 1977: 8–27. *Chertkov IL, Fridenshteyn AYa.* Kletochnye osnovy krovetvoreniya. M.: Meditsina, 1977: 8–27.
162. *Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, Rice C, Bradley B, Hows JM.* Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal stem cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. *Br J Haematol.* 2003; 121 (2): 368–374. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04284.x. PMID: 12694261.
163. *Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW.* Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest.* 1959; 38: 1709–1716. DOI: 10.1172/JCI103949. PMID: 13837954.
164. *Фриденштейн АЯ, Чайлахян РК, Лациник НВ, Панасюк АФ. Кейлис-Борок ИВ.* Стромальные клетки, ответственные за перенос микроокружения в кроветворной и лимфоидной ткани. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1973; 18 (10): 14–23. *Fridenshteyn AYa, Chaylakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF. Keylis-Borok IV.* Stromal cells responsible for the transfer of microsurroundings in the hematopoietic and lymphoid tissue. *Probl gematol pereliv krovi.* 1973; 18 (10): 14–23. PMID: 4591075. [Article in Russian, No abstract available].
165. *Фриденштейн АЯ, Чайлахян РК, Герасимов ЮВ.* Пролиферативные и дифференцировочные потенции скелетогенных костномозговых колониеобразующих клеток. *Цитология.* 1986; 28 (3): 341–349. *Fridenshteyn AYa, Chaylakhyan RK, Gerasimov YuV.* Proliferative and differentiation potentials of skeletogenic bone marrow colony-forming cells. *Tsitologiia.* 1986; 28 (3): 341–349. PMID: 3521008. [Article in Russian, English abstract].
166. *Shi Q, Rafii S, Wu MH, Wijelath ES, Yu C, Ishida A et al.* Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood.* 1998; 92 (2): 362–367. PMID: 9657732.
167. *Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW et al.* Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest.* 2001; 107 (11): 1395–1402. DOI: 10.1172/JCI12150. PMID: 11390421.
168. *Cuende N, Rico L, Herrera C.* Concise review: bone marrow mononuclear cells for the treatment of ischemic syndromes: medicinal product or cell transplantation? *Stem Cells Transl Med.* 2012; 1 (5): 403–408. DOI: 10.5966/sctm.2011-0064. PMID: 23197819.
169. *Travlos GS.* Normal structure, function, and histology of the bone marrow. *Toxicol Pathol.* 2006; 34 (5): 548–565. DOI: 10.1080/01926230600939856. PMID: 17067943.
170. *Alvarez-Viejo M, Menendez-Menendez Y, Blanco-Gelaz MA, Ferrero-Gutierrez A, Fernandez-Rodriguez MA, Gala J, Otero-Hernandez J.* Quantifying mesenchymal stem cells in the mononuclear cell fraction of bone marrow samples obtained for cell therapy. *Transplant Proc.* 2013; 45 (1): 434–439. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.05.091. PMID: 23375334.
171. *Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J et al.* Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med.* 2001; 7 (4): 430–436. DOI: 10.1038/86498. PMID: 11283669.
172. *Prockop DJ.* Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science.* 1997; 276 (5309): 71–74. DOI: 10.1126/science.276.5309.71. PMID: 9082988.
173. *Alhadlaq A, Mao JJ.* Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics. *Stem Cells and Development.* 2004; 13 (4): 436–448. DOI: 10.1089/scd.2004.13.436. PMID: 15345137.
174. *Pittenger MF.* Mesenchymal stem cells from adult bone marrow. *Methods Molecular Biology.* 2008; 449: 27–44. DOI: 10.1007/978-1-60327-169-1_2. PMID: 18370081.

175. *Jäger M, Jelinek EM, Wess KM, Scharfstädt A, Jacobson M, Kevy SV, Krauspe R.* Bone marrow concentrate: a novel strategy for bone defect treatment. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2009; 4 (1): 34–43. DOI: 10.2174/157488809787169039. PMID: 19149628.
176. *Astori G, Soncin S, Lo Cicero V, Siclari F, Sürder D, Turchetto L et al.* Bone marrow derived stem cells in regenerative medicine as advanced therapy medicinal products. *Am J Transl Res.* 2010; 2 (3): 285–295. PMID: 20589167.
177. *Challen G, Little M.* A side order of stem cells: The SP phenotype. *Stem Cells.* 2006; 24 (1): 3–12. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0116. PMID: 16449630.
178. *Kucia MJ, Wysoczynski M, Wu W, Zuba-Surma EK, Ratajczak J, Ratajczak MZ.* Evidence that very small embryonic-like stem cells are mobilized into peripheral blood. *Stem Cells.* 2008; 26 (8): 2083–2092. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0922. PMID: 18511604.
179. *Ji KH, Xiong J, Hu KM, Fan LX, Liu HQ.* Simultaneous expression of Oct4 and genes of three germ layers in single cell-derived multipotent adult progenitor cells. *Ann Hematol.* 2008; 87: 431–438. DOI: 10.1007/s00277-008-0470-3. PMID: 18338169.
180. *Park C, Ma YD, Choi K.* Evidence for the hemangioblast. *Exp Hematol.* 2005; 33 (9): 965–970. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.06.003. PMID: 16140143.
181. *Шумаков ВИ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Расулов МФ, Потапов ИВ, Берсенев АВ и др.* Экспериментальное обоснование эффективности применения стволовых и прогениторных клеток костного мозга для регуляции восстановительных процессов в органах при остром и хроническом повреждениях. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2004; 9: 44–47. *Shumakov VI, Onishchenko NA, Krasheninnikov ME, Rasulov MF, Potapov IV, Bersenev AV et al.* Experimental substantiation of the efficiency of using the stem and progenitory cells of the bone marrow for regulating the recovery processes in organs in acute and chronic affections. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2004; 9: 44–47. PMID: 15526686. [Article in Russian, No abstract available].
182. *Salem HK, Thiemermann C.* Mesenchymal stromal cells: Current understanding and clinical status. *Stem Cells.* 2010; 28: 585–596. DOI: 10.1002/stem.269. PMID: 19967788.
183. *Miyamoto Y, Suyama T, Yashita T, Akimaru H, Kurata H.* Bone marrow subpopulations contain distinct types of endothelial progenitor cells and angiogenic cytokine-producing cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2007; 43 (5): 627–635. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.08.001. PMID: 17900610.
184. *Kucia M, Reca R, Jala VR, Dawn B, Ratajczak J, Ratajczak MZ.* Bone marrow as a home of heterogeneous populations of non-hematopoietic stem cells. *Leukemia.* 2005; 19 (7): 1118–1127. DOI: 10.1038/sj.leu.2403796. PMID: 15902288.
185. *Сухих ГТ, Малайцев ВВ, Богданова ИМ, Дубровина ИВ.* Мезенхимальные стволовые клетки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002; 133 (2): 103–109. *Sukhikh GT, Malaytsev VV, Bogdanova IM, Dubrovina IV.* Mesenchymal stem cells. *Bull Exp Biol Med.* 2002; 133 (2): 103–109. PMID: 12428273. [Article in Russian, No abstract available].
186. *Тепляшин АС, Коржикова СВ, Шарифуллина СЗ, Чупикова НИ, Ростовская МС, Савченкова ИП.* Характеристика мезенхимальных стволовых клеток человека, выделенных из костного мозга и жировой ткани. *Цитология.* 2005; 47 (2): 130–135. *Tepliashin AS, Korzhikova SV, Sharifullina SZ, Chupikova NI, Rostovskaia MS, Savchenkova IP.* Characteristics of human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and adipose tissue. *Tsitologiia.* 2005; 47 (2): 130–135. PMID: 16706175. [Article in Russian, English abstract].
187. *Wu Y, Chen L, Scott PG, Tredget EE.* Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. *Stem Cells.* 2007; 25 (10): 2648–2659. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0226. PMID: 17615264.
188. *Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999, 284 (5411): 143–147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143. PMID: 10102814.
189. *Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J. et al.* Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro*. *J Clin Invest.* 1999; 103 (5): 697–705. DOI: 10.1172/JCI5298. PMID: 10074487.
190. *Lee JH, Kosinski PA, Kemp DM.* Contribution of human bone marrow stem cells to individual skeletal myotubes followed by myogenic gene activation. *Exp Cell Res.* 2005; 307 (1): 174–182. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.03.008. PMID: 15922737.
191. *Шахов ВП, Попов СВ, Афанасьев СА.* Пластический потенциал мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения заболеваний, связанных с повреждением сердечной ткани. *Кардиология*. 2005; 45 (2): 45–46. *Shakhov VP, Popov SV, Afanas'ev SA.* Potential of bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of diseases associated with damage of cardiac tissue. *Kardiologiia.* 2005; 45 (2): 45–46. PMID: 15798705. [Article in Russian, English abstract].
192. *Rüger BM, Breuss J, Hollemann D, Yanagida G, Fischer MB, Mosberger I.* Vascular morphogenesis by adult bone marrow progenitor cells in three-dimensional fibrin matrices. *Differentiation.* 2008; 76 (7): 772–783. DOI: 10.1111/j.1432-0436.2007.00259.x. PMID: 18177424.
193. *Koutna I, Peterkova M, Simara P, Stejskal S, Tesarova L, Kozubek M.* Proliferation and differentiation potential of CD133+ and CD34+ populations from the bone marrow and mobilized peripheral blood. *Ann Hematol*. 2011; 90 (2): 127–137. DOI: 10.1007/s00277-010-1058-2. PMID: 20821012.
194. *Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A et al.* Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001; 103 (23): 2776–2779. DOI: 10.1161/hc2301.092122. PMID: 11401930.

195. *Повещенко ОВ, Повещенко АФ, Коненков ВИ.* Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза. *Успехи физиологических наук.* 2012; 43 (3): 48–61. *Poveshchenko OV, Poveshchenko AF, Konenkov VI.* Physiological and cytological bases of cellular regulation of angiogenesis. *Usp Fiziol Nauk.* 2012; 43 (3): 48–61. PMID: 23101379. [Article in Russian, English abstract].
196. *Crosby JR, Kaminsky WE, Schatteman G, Martin PJ, Raines EW, Seifert RA, Bowen-Pope DF.* Endothelial cells of hematopoietic origin make a significant contribution to adult blood vessel formation. *Circ Res.* 2000; 87 (9): 728–730. DOI: 10.1161/01.RES.87.9.728. PMID: 11055974.
197. *Gnecchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ.* Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res.* 2008; 103 (11): 1204–1219. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.176826. PMID: 19028920.
198. *Tongers J, Roncalli JG, Losordo DW.* Role of endothelial progenitor cells during ischemia-induced vasculogenesis and collateral formation. *Microvasc Res.* 2010; 79 (3): 200–206. DOI: 10.1016/j.mvr.2010.01.012. PMID: 20144623.
199. *Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H. et al.* Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360 (9331): 427–435. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09670-8. PMID: 12241713.
200. *Беленков ЮН, Агеев ФТ, Мареев ВЮ, Савченко ВГ.* Мобилизация стволовых клеток костного мозга в лечении больных сердечной недостаточностью. Протокол и первые результаты исследования РОТ ФРОНТ (РОсТовые Факторы в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью). *Кардиология.* 2003; 43 (3): 7–12. *Belenkov IuN, Ageev FT, Mareev VIu, Savchenko VG.* Mobilization of bone marrow stem cells in the management of patients with heart failure. Protocol and first results of ROT FRONT trial. *Kardiologiia*. 2003; 43 (3): 7–12. PMID: 12891252. [Article in Russian, English abstract].
201. *Lawall H, Bramlage P, Amann B.* Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb Haemost.* 2010; 103 (4): 696–709. DOI: 10.1160/TH09-10-0688. PMID: 20174766.
202. *Jäger M, Hernigou P, Zilkens C, Herten M, Li X, Fischer J, Krauspe R.* Cell therapy in bone healing disorders. *Orthop Rev (Pavia)*. 2010; 2 (2): e20. DOI: 10.4081/or.2010.e20. PMID: 21808710.
203. *Isner JM, Asahara T.* Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization. *J Clin Invest.* 1999; 103 (2): 1231–1236. DOI: 10.1172/JCI6889. PMID: 10225965.
204. *Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Epstein SE.* Bone-marrow-derived cells for enhancing collateral development: mechanisms, animal data, and initial clinical experiences. *Circ Res.* 2004; 95 (4): 354–363. DOI: 10.1161/01.RES.0000137878.26174.66. PMID: 15321945.
205. *Savitz SI, Dinsmore JH, Wechsler LR, Rosenbaum DM, Caplan LR.* Cell therapy for stroke. *NeuroRx.* 2004; 1 (4): 406–414. DOI: 10.1602/neurorx.1.4.406. PMID: 15717044.
206. *Nakano-Doi A, Nakagomi T, Fujikawa M, Nakagomi N, Kubo S, Lu S et al.* Bone marrow mononuclear cells promote proliferation of endogenous neural stem cells through vascular niches after cerebral infarction. *Stem Cells.* 2010; 28 (7): 1292–1302. DOI: 10.1002/stem.454. PMID: 20517983.
207. *Fan Y, Shen F, Frenzel T, Zhu W, Ye J, Liu J et al.* Endothelial progenitor cell transplantation improves long-term stroke outcome in mice. *Ann Neurol.* 2010; 67 (4): 488–497. DOI: 10.1002/ana.21919. PMID: 20437584.
208. *Jiang C, Wang J, Yu L, Ou C, Liu X, Zhao X, Wang J.* Comparison of the therapeutic effects of bone marrow mononuclear cells and microglia for permanent cerebral ischemia. *Behav Brain Res.* 2013; 250: 222–229. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.05.011. PMID: 23685323.
209. *Fujita Y, Ihara M, Ushiki T et al*. Early protective effect of bone marrow mononuclear cells against ischemic white matter damage through augmentation of cerebral blood flow. *Stroke.* 2010; 41 (12): 2938–2943. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596379. PMID: 20947840.
210. *Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP.* Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet.* 2003; 361 (9351): 47–49. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12111-3. PMID: 12517468.
211. *Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, Shou M, Pierre A, Tio FO et al.* Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37 (6): 1726–1732. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01200-1. PMID: 11345391.
212. *Duong Van Huyen JP, Smadja DM, Bruneval P, Gaussem P, Dal-Cortivo L, Julia P et al.* Bone marrow-derived mononuclear cell therapy induces distal angiogenesis after local injection in critical leg ischemia. *Mod Pathol.* 2008; 21 (7): 837–846. DOI: 10.1038/modpathol.2008.48. PMID: 18487998.
213. *Ларионов ПМ, Чернявский АМ, Новрузов РБ, Лушникова ЕЛ, Субботин ДВ, Сергеевичев ДС и др.* Стимуляция ангиогенеза внутримышечной имплантацией клеток мононуклеарной фракции аутологичного костного мозга при ишемии конечностей крысы. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2010; 4: 211–216. *Larionov PM, Chernyavskiy AM, Novruzov RB, Lushnikova EL, Subbotin DV, Sergeevichev DS et al.* Stimulyatsiya angiogeneza vnutrimyshechnoy implantatsiey kletok mononuklearnoy fraktsii autologichnogo kostnogo mozga pri ishemii konechnostey krysy. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2010; 4: 211–216.
214. *Jeong JO, Kim MO, Kim H, Lee MY, Kim SW, Ii M et al.* Dual angiogenic and neurotrophic effects of bone marrow-derived endothelial progenitor cells on diabetic neuropathy. *Circulation.* 2009; 119 (5): 699–708.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789297. PMID: 19171856.

215. *Kim H, Park JS, Choi YJ, Kim MO, Huh YH, Kim SW et al.* Bone marrow mononuclear cells have neurovascular tropism and improve diabetic neuropathy. *Stem Cells.* 2009; 27 (7): 1686–1696. DOI: 10.1002/stem.87. PMID: 19544451.
216. *Choi SH, Jung SY, Kwon SM, Baek SH.* Perspectives on stem cell therapy for cardiac regeneration. Advances and challenges. *Circ J.* 2012; 76 (6): 1307–1312. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1479 PMID: 22739079
217. *Bulgin D, Vrabic E, Hodzic E.* Autologous bone-marrow-derived-mononuclear-cells-enriched fat transplantation in breast augmentation: evaluation of clinical outcomes and aesthetic results in a 30-year-old female. *Case Rep Surg.* 2013; 2013: 782069. DOI: 10.1155/2013/782069. PMID: 24024064.
218. *Bulgin D, Irha E, Hodzic E, Nemec B.* Autologous bone marrow derived mononuclear cells combined with β-tricalcium phosphate and absorbable atelocollagen for a treatment of aneurysmal bone cyst of the humerus in child. *J Biomater Appl.* 2013; 28 (3): 343–353. DOI: 10.1177/0885328212451047. PMID: 22693044.
219. *Bulgin D, Hodzic E.* Autologous bone marrow-derived mononuclear cells combined with β-TCP for maxillary bone augmentation in implantation procedures. *J Craniofac Surg.* 2012; 23 (6): 1728–1732. DOI: 10.1097/SCS.0b013e31826cf177. PMID: 23147336.
220. *Bang OY, Lee JS, Lee PH, Lee G.* Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol.* 2005; 57 (6): 874–882. DOI: 10.1002/ana.20501. PMID: 15929052.
221. *Кривошапкин АЛ, Черных ЕР, Нетесов ЕВ, Леплина ОЮ, Шевела ЕЯ, Кулагин АД и др.* Трансплантация аутологичных костномозговых клеток в лечении церебрального инсульта. *Бюллетень сибирской медицины.* 2008; 3: 90–97. *Krivoshapkin AL, Chernykh ER, Netesov EV, Leplina OYu, Shevela EYa, Kulagin AD et al.* Transplantatsiya autologichnykh kostnomozgovykh kletok v lechenii tserebral'nogo insul'ta. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2008; 3: 90–97.
222. *Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, Bang OY et al.* A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells.* 2010; 28 (6): 1099–1106. DOI: 10.1002/stem.430. PMID: 20506226.
223. *Savitz SI, Misra V, Kasam M, Juneja H, Cox CS Jr, Alderman S et al.* Intravenous autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2011; 70: 59–69. DOI: 10.1002/ana.22458. PMID: 21786299.
224. *Prasad K, Mohanty S, Bhatia R, Srivastava MV, Garg A, Srivastava A et al.* Autologous intravenous bone marrow mononuclear cell therapy for patients with subacute ischaemic stroke: a pilot study. *Indian J Med Res.* 2012; 136 (2): 221–228. PMID: 22960888.
225. *Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T et al.* The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J.* 2002; 23 (5): 355–370. DOI: 10.1053/euhj.2001.2706. PMID: 11846493.
226. *Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM, Oettgen P.* Controversies in cardiovascular medicine: ready for the next step. *Circulation.* 2006; 114 (4): 339–352. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590653. PMID: 16864739.
227. *Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R et al.* Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (10): 1721–1724. PMID: 12767654.
228. *Крылов АЛ, Марков ВА, Карпов РС, Попов СВ, Рябов ВВ, Суслова ТЕ, Попонина ЮС.* Цитокины и аутологичные мононуклеарные клетки костного мозга в процессах восстановительной регенерации при инфаркте миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 5: 79–84. *Krylov AL, Markov VA, Karpov RS, Popov SV, Ryabov VV, Suslova TE, Poponina YuS.* Tsitokiny i autologichnye mononuklearnye kletki kostnogo mozga v protsessakh vosstanovitel'noy regeneratsii pri infarkte miokarda. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2007; 5: 79–84.
229. *Шляхто ЕВ, Лебедев ДС, Крыжановский ДВ, Анисимов СВ, Козленок АВ, Березина АВ и др.* Первый опыт исследования «Интрамиокардиальное множественное прецизионное введение мононуклеарных клеток костного мозга в лечении ишемии миокарда». *Кардиология*. 2013; 53 (3): 4–8. *Shlyakhto EV, Lebedev DS, Kryzhanovskiy DV, Anisimov SV, Kozlenok AV, Berezina AV et al.* First experience of the study «Intramyocardial Multiple Precision Administration of Mononuclear Bone Marrow Cells in the Treatment of Myocardial Ischemia». *Kardiologiia.* 2013; 53 (3): 4–8. PMID: 23548420. [Article in Russian, English abstract].
230. *Чернявский АМ, Кливер ЕН, Покушалов ЕА, Романов АБ, Терехов ИН, Кливер ЕЭ.* Результаты интрамиокардиального введения мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга пациентам с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013; XV (3): 83–91. *Chernyavsky AM, Kliver EN, Pokushalov EA, Romanov AB, Terekhov IN, Kliver YeE.* Results of intramyocardial administration of a mononuclear fraction of autologous bone marrow cells in chd patients with concomitant cardiainsufficiency. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov=Russian Journal of Transplantology and artificial organs.* XV (3): 83–91. DOI: 10.15825/1995-1191-2013-3-83-91. [English abstract].
231. *Gyöngyösi M, Lang I, Dettke M, Beran G, Graf S, Sochor H et al.* Combined delivery approach of bone marrow mononuclear stem cells early and late after myocardial infarction: the MYSTAR prospective, randomized study. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009; 6 (1): 70–81. DOI: 10.1038/ncpcardio1388. PMID: 19002124.

232. *Charwat S, Lang I, Dettke M, Graf S, Nyolczas N, Hemetsberger R et al.* Effect of intramyocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear stem cells on the regional myocardial perfusion. NOGA-guided subanalysis of the MYSTAR prospective randomised study. *Thromb Haemost.* 2010; 103 (3): 564–571. DOI: 10.1160/TH09-08-0520. PMID: 20076851.
233. *Седов ВМ, Бурнос СН, Немков АС, Белый СА, Нестерук ЮА, Юдина ОВ.* Изменение показателей перфузии миокарда после интракоронарного введения аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга больным ишемической болезнью сердца. Пятилетнее наблюдение. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2011; 2 (38): 19–23. *Sedov VM, Burnos SN, Nemkov AS, Belyi SA, Nesteruk YA, Yudina OV.* Changes of myocardial perfusion after intracoronary administration of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with coronary artery disease. Five-year follow-up. *The Journal Regional Haemodynamics and Microcirculation.* 2011; 2 (38): 19–23. [English abstract].
234. *Тепляков АТ, Ахмедов ШД, Гракова ЕВ, Кистенева ИВ, Торим ЮЮ, Буховец ИЛ и др.* Результаты 3-летнего проспективного наблюдения за больными с хронической сердечной недостаточностью после трансплантации мононуклеарных клеток костного мозга. *Сибирский медицинский журнал.* 2012; 27 (1): 32–39. *Teplyakov AT, Akhmedov ShD, Grakova EV, Kisteneva IV, Torim YuYu, Bukhovets IL et al.* Results of 3-years prospective study of patients with chronic heart failure after mononuclear marrow cells transplantation. *Siberian Journal of Medicne.* 2012; 27 (1): 32–39. [English abstract].
235. *Raval Z, Losordo DW.* Cell therapy of peripheral arterial disease: from experimental findings to clinical trials. *Circ Res.* 2013; 112 (9): 1288–1302. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300565. PMID: 23620237.
236. *Корымасов ЕА, Тюмина ОВ, Казанцев АВ, Россиев ВА, Аюпов АМ, Михеев ГВ и др.* Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования эффективности лечения аутогенными прогениторными клетками костного мозга больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2008; III (3): 57–62. *Korymasov EA, Tyumina OV, Kazantsev AV, Rossiev VA, Ayupov AM, Mikheev GV et al.* Rezul'taty randomizirovannogo dvoynogo slepogo platsebo kontroliruemogo issledovaniya effektivnosti lecheniya autogennymi progenitornymi kletkami kostnogo mozga bol'nykh s obliteriruyushchim aterosklerozom arteriy nizhnikh konechnostey. *Cellular Transplantology and Tissue Engineering.* 2008; III (3): 57–62. [English abstract].
237. *Franz RW, Parks A, Shah KJ, Hankins T, Hartman JF, Wright ML.* Use of autologous bone marrow mononuclear cell implantation therapy as a limb salvage procedure in patients with severe peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2009; 50 (6): 1378–1390. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.07.113. PMID: 19837539.
238. *Gabr H, Hedayet A, Imam U, Nasser M*. Limb salvage using intramuscular injection of unfractionated autologous bone marrow mononuclear cells in critical limb ischemia: a prospective pilot clinical trial. *Exp Clin Transplant.* 2011; 9 (3): 197–202. PMID: 21649569.
239. *Sugihara S, Yamamoto Y, Matsuura T, Narazaki G, Yamasaki A, Igawa G et al*. Age-related BM-MNC dysfunction hampers neovascularization. *Mech Ageing Dev.* 2007; 128 (9): 511–516. DOI: 10.1016/j.mad.2007.06.009. PMID: 17688912.
240. *Stolzing A, Jones E, McGonagle D, Scutt A.* Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: consequences for cell therapies. Mech Ageing Dev. 2008; 129 (3): 163–173. DOI: 10.1016/j.mad.2007.12.002. PMID: 18241911.

Статья поступила в редакцию 25.02.2015 г.
The article was submitted to the journal on 25.02.2015