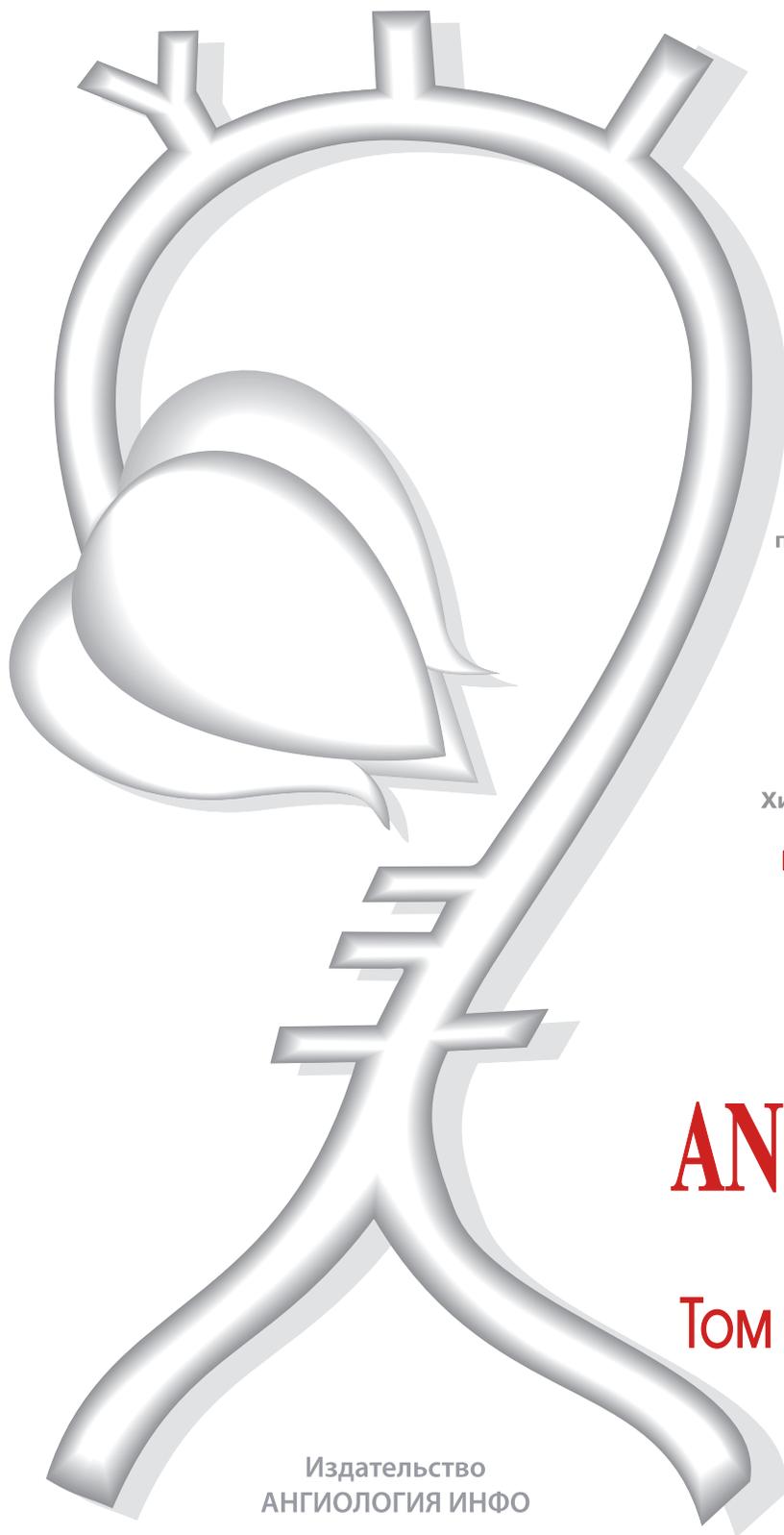


АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ



В этом номере

АНГИОЛОГУ

Лечение больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей на амбулаторном этапе
Фармакологическое прекондиционирование при каротидной эндартерэктомии

ЛУЧЕВОМУ ДИАГНОСТУ

Диагностика патологии брахиоцефальных артерий

ИНТЕРВЕНЦИОННОМУ РАДИОЛОГУ

Эндопротезирование брюшной аорты у больного с подковообразной почкой
Лечение травматических артериовенозных свищей позвоночной артерии

ФЛЕБОЛОГУ

Эндотелиальная протекция при лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен С6 класса и сахарным диабетом
Эндогенный венозный тромбоз

ХИРУРГУ

Реконструктивные операции на сонных артериях у больных в остром периоде ишемического инсульта
Хирургическая тактика лечения пациентов с патологической извитостью внутренней сонной артерии
Хирургическое лечение аневризмы верхней брыжеечной артерии

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Эндоваскулярное лечение спонтанного разрыва грудной аорты

ANGIOLOGY
AND VASCULAR
SURGERY
Том 21
2'2015

ГЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СТИМУЛЯЦИИ АНГИОГЕНЕЗА КАК ИННОВАЦИОННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В АНГИОЛОГИИ И СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

ГАВРИЛЕНКО А.В.^{1,2}, ВОРОНОВ Д.А.^{1,2}

¹ Отделение хирургии сосудов, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН,

² Кафедра сердечно-сосудистой хирургии № 1 им. Б.В. Петровского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Представлен обзор принципов, фундаментальных концепций и возможностей генно-инженерных технологий стимуляции ангиогенеза для лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей. Подробно рассмотрены структура и результаты отечественных и зарубежных исследований по данному направлению. Обсуждены причины различий их результатов. Очерчен круг клинических ситуаций, в отношении которых данные технологии могут рассматриваться как наиболее перспективные.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, ангиогенез, стимуляция ангиогенеза, генно-инженерные технологии, трансляционная медицина, генотерапия, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенин.

Ишемические состояния, обусловленные окклюзионно-стенотическими поражениями магистральных и периферических артерий, по-прежнему занимают значительную часть в структуре болезней системы кровообращения. Лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей и обусловленной ими хронической ишемии, в том числе критической, представляют одну из нерешенных проблем ангиологии и сосудистой хирургии [1]. В настоящее время основная роль в лечении окклюзионно-стенотических поражений артерий нижних конечностей отводится хирургическим реконструктивным операциям. Необходимо отметить, что результаты использования современных методик хирургического лечения данных поражений, в том числе эффекты прямых реконструктивных операций, непрямых реконструкций или их сочетания во многом определяются состоянием дистального артериального русла нижних конечностей: результаты сосудистых реконструкций, выполненных у пациентов с преимущественно дистальными формами поражений артерий нижних конечностей, остаются неудовлетворительными [1, 2]. Следует признать, что к настоящему моменту возможности стандартных хирургических методов лечения пациентов с дистальными формами хронической ишемии нижних конечностей практически исчерпаны, а эффективные в отношении данной категории пациентов средства традиционной фармакотерапии, несмотря на ее значительный прогресс в последние

годы, по-прежнему отсутствуют. Все это в свою очередь определяет результаты лечения пациентов данной категории – высокий процент ампутаций, низкое качество жизни, большие затраты на лечение и реабилитацию при низкой социально-экономической эффективности [2]. В этой связи ведется поиск новых подходов к решению данной проблемы. В частности, активно обсуждается возможность использования генно-инженерных технологий стимуляции ангиогенеза в пораженных конечностях.

Следует отметить, что такие направления развития фундаментальной и прикладной науки, как геномные и постгеномные технологии создания лекарственных средств, клеточные технологии, нанотехнологии и наноматериалы и другие, отнесены к критическим технологиям РФ и приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники в РФ, утвержденным Президентом РФ 21.05.2006 г. Кроме того, в последнее время во всем мире в различных отраслях медицины все большее внимание уделяется т.н. «трансляционным» исследованиям или «трансляционной» медицине – новому этапу развития молекулярной медицины, основная цель которого состоит в применении достижений фундаментальных медико-биологических наук для поиска эффективных методов диагностики и лечения с точки зрения максимально эффективного перевода результатов фундаментальных научных исследований в инновации, востребованные на рынке медицинских услуг. Одним из основных приоритетных направле-

ний развития «трансляционной» медицины (наряду с разработкой инновационных методов молекулярной диагностики, созданием новых медицинских устройств и искусственных органов, тканевой инженерией, инновационными технологиями обработки биомедицинских данных и др.) является т.н. «генная терапия» или «генотерапия». В свою очередь одним из наиболее интересных направлений генной терапии является «терапевтический ангиогенез», включающий в себя комплекс технологий по стимуляции образования новых сосудов в тканях с помощью генных индукторов для лечения или профилактики патологических состояний, причиной которых являются нарушения кровообращения.

Интерес к использованию методов генотерапии в лечении болезней системы кровообращения, в том числе ишемии различных тканей (нижних конечностей, миокарда), обусловленных поражениями сосудов вследствие атеросклеротических процессов, сахарного диабета или артериита, существенно возрос за последние 5–7 лет. Так, если среди всех экспериментальных и клинических исследований по генотерапии, проводимых в США в 1999–2003 гг., доля работ по сердечно-сосудистой патологии составляла 2–5%, то в 2003–2008 гг. она уже увеличилась до 15–18% [3].

Известно, что процессы ангио- и васкулогенеза в тканях и органах состоят из ряда отдельных и взаимосвязанных этапов, реализуемых на клеточном и биохимическом уровнях, в том числе: а) активации эндотелиальных клеток и перицитов; б) деградаци базальной мембраны; в) миграции и пролиферации эндотелиальных клеток и перицитов; г) образования просвета в новом капиллярном сосуде; д) появления перицитов вокруг новых капилляров; е) образования новой базальной мембраны; ж) образования капиллярных петель; з) инволюции прежних и дифференцировки новых сосудов; и) образования капиллярной сети, а в конечном счете – формирования больших по размеру сосудов [4].

Активация эндотелиальных клеток, их миграция, пролиферация и реорганизация регулируются сложным балансом про- и антиангиогенных механизмов. Исследования ангиогенеза и поиск факторов, влияющих на него, были начаты J. Folkman еще в середине 70-х годов, позднее им были выделены белковые ангиогенные факторы, т.е. факторы, стимулирующие рост кровеносных сосудов. J. Folkman вел поиск путем воздействия на опухолевый рост и метастазирование путем попыток использования факторов, ингибирующих ангиогенез. Позднее с развитием генно-инженерного направления в медицине и накоплением новых знаний пришло осознание возможностей воздействия на ангиогенез не только для борьбы с раком, но и для лечения иных

патологических состояний, и, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний [5]. К наиболее важным проангиогенным (стимулирующим) факторам роста относятся: фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиогенин (ANG), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор некроза опухоли (TNF- α), оксид азота и др.

Таким образом, регуляция роста сосудов в организме происходит путем сложных взаимодействий этих и других активных факторов. В этой связи перспективным направлением является возможность регуляции их количества извне. В частности, искусственное повышение концентрации проангиогенных факторов может запустить каскад роста новых сосудов, в т.ч. и в ишемизированных тканях. Однако в экспериментах попытки введения в ишемизированные зоны непосредственно белковых факторов роста не привели к желаемому результату: они быстро разрушались или «вымывались» из участков тканей, что не позволяло увеличить их концентрацию на достаточный период времени. В этой связи возникла идея введения в зону интереса не собственно самого белкового ростового фактора, а гена, который его кодирует. Общий принцип действия в этом случае выглядит следующим образом: в зону интереса вводится ген, после чего процессы транскрипции происходят непосредственно в организме объекта, что в свою очередь обеспечивает пролонгированный синтез соответствующего белкового фактора роста и повышение его концентрации в ишемизированной ткани, а, следовательно, обеспечивает и необходимое воздействие на звенья ангиогенеза.

Для целей терапевтического ангиогенеза наиболее часто используются гены, кодирующие VEGF, bFGF, ANG в виде нативных плазмид или рекомбинантных аденовирусных систем. До момента клинической апробации конструкции были испытаны во многих исследованиях на различных экспериментальных моделях, в т.ч. на различных млекопитающих: мышах, крысах, кроликах, собаках, свиньях [6–9]. Следует особо подчеркнуть, что в подавляющем большинстве экспериментальных исследований были получены положительные результаты, очевидно демонстрирующие потенциальную эффективность генотерапии: удалось зарегистрировать неоваскуляризацию, увеличение плотности капиллярного русла, коллатерализацию кровотока, увеличение перфузии тканей, улучшение функционального состояния, снижение степени ишемии и, что немаловажно, – отсутствие значимых токсических эффектов.

В то же время результаты клинических исследований по терапевтическому ангиогенезу являются более противоречивыми, чем экспериментальные: степень выраженности эффектов генотерапевтиче-

ских конструкций в этих исследованиях колеблется в широких пределах, более того, результаты различных исследований являются подчас прямо противоположными [10–12]. Новизна самого подхода, трудность стандартизации пациентов и критериев эффективности, трудность проведения контролируемых исследований — все это во многом обуславливает сложности проведения клинических исследований по терапевтическому ангиогенезу. Следует, однако, отметить, что внедрение этих технологий в реальную клиническую практику во многом затруднено не столько из-за объективных медицинских проблем, сколько из-за прочих, не связанных непосредственно с наукой и медициной вопросов: несовершенства законодательства, этических проблем, особенностей фармацевтических рынков и т.п. До последнего момента ни в одной стране мира в реальной клинической практике не использовался ни один генотерапевтический препарат! Однако большим прорывом в этой области явился тот факт, что в 2012 г. Еврокомиссия официально разрешила продажу в странах ЕС первого генотерапевтического препарата «Glybera» для лечения наследственного дефицита липопротеинлипазы. В России (впервые в Европе) создан, впервые зарегистрирован и в 2012 г. был разрешен для клинического применения оригинальный отечественный препарат для терапевтического ангиогенеза «Неоваскулген» на основе плазмиды с геном фактора роста эндотелия сосудов.

Целью настоящего обзора, помимо ознакомления читателей с новым направлением развития ангиологии и принципами терапевтического ангиогенеза, является сравнительный анализ результатов основных, наиболее значимых клинических исследований по терапевтическому ангиогенезу для понимания причин различия их результатов и предварительного определения места обсуждаемых методик в реальной клинической практике.

Прежде всего, следует отметить некоторые различия и особенности зарубежных и отечественных исследований по данному направлению, которые систематизированы и условно представлены в таблице. Резюмируя данную таблицу, следует подчеркнуть, что в отличие от зарубежных, в отечественные исследования по терапевтическому ангиогенезу как правило не включаются пациенты с терминальными степенями ишемии и необратимыми изменениями тканей, а в качестве параметров эффективности наиболее часто используются функциональные тесты, отражающие клиническую динамику и изменение степени ишемии конечности.

Одним из первых клинических исследований по терапевтическому ангиогенезу в мире было исследование I. Baumgartner, et al., результаты которого были опубликованы в 1998 г. Исследование являлось неконтролируемым, и в него было включено всего 9 пациентов с критической ишемией нижних конечностей: у всех больных имелись боли в покое, у 7 — длительно незаживающие трофические язвы. Соответственно большинству из них угрожала ампутация конечности в ближайшее время. Каждому пациенту в икроножные мышцы пораженной конечности была введена генная конструкция с геном фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, изоформа 165). Результаты оценивались через 12 недель. Единственным осложнением, которое отметили исследователи, был отек дистальных отделов конечностей у 6 пациентов. Лодыжечно-плечевой индекс давления вырос с $0,33 \pm 0,05$ исходно до $0,48 \pm 0,03$ через 12 недель ($p=0,17$). С помощью магнитно-резонансной ангиографии в 8 конечностях было зарегистрировано улучшение дистального кровотока. Ишемические язвы зажили или значительно уменьшился их размер в 4 из 7 случаев, включая сохранение конечности у 3 пациентов, которым была первично рекомендована ампутация на уровне голени. Гистологические препараты отражали увеличение количества эндотелиальных клеток [13].

Как видно, в этом исследовании были получены весьма обнадеживающие результаты. Однако уровень доказательности его результатов с современных позиций был весьма невелик. В этой связи встал вопрос о проведении рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Одно из таких, достаточно крупных исследований, было проведено S. Rajagopalan, et al., а его резуль-

Параметр	За рубежом	В России
Используемый ген-стимулятор	Различные; в каждом исследовании — только один ген	Наиболее эффективные по экспериментальным данным (VEGF-165, ANG); концепция комплексного использования одновременно нескольких генов
Отбор пациентов	Гетерогенная группа	Более четкие и однородные критерии
Включение пациентов с IV ст. хронической ишемии нижних конечностей	Часто	Только отдельные наблюдения
Первичные критерии эффективности	Сохранность конечностей, лодыжечно-плечевой индекс, реже — дистанция ходьбы, заживление язв	Чаще всего — дистанция ходьбы
Использование плацебо	Часто	Крайне редко. Исследования проводятся на фоне базовой терапии

таты опубликованы в 2003 г. В данном исследовании (исследование «RAVE»), всего в обе группы (основную и контрольную) было включено 105 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. В качестве генного индуктора была включена генная конструкция с геном того же фактора роста эндотелия сосудов, но почему-то не 165-й изоформы (которая продемонстрировала максимальную эффективность в экспериментальных исследованиях), а по каким-то причинам его 121-й изоформы, эффективность которой в экспериментальных исследованиях была значительно ниже. Кроме того, в качестве основного критерия эффективности был использован такой показатель как максимальное время ходьбы при тредмил-тесте (не дистанция, а именно время!). Период наблюдения в исследовании составил 12 недель. В результате, в исследовании было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий по основному конечному результату (максимальному времени ходьбы). Кроме того, было установлено отсутствие различий по времени до появления перемежающейся хромоты, лодыжечно-плечевому индексу и качеству жизни [14].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Y. Kusumanto, et al.), результаты которого были опубликованы в 2006 г, была все же использована плазмида с геном фактора роста эндотелия сосудов 165-й изоформы. Всего в данное исследование было включено 54 пациента с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом. Однако срок наблюдения составил всего 100 дней. При этом в качестве основного критерия эффективности было выбрано количество ампутаций конечности через 100 дней наблюдения. Вполне закономерно, что по этому показателю в исследовании не было получено статистически значимых различий. В то же время отмечены статистически значимые различия по гемодинамическим показателям, заживлению трофических язв и количеству пациентов с клиническим улучшением на фоне лечения, однако данные параметры не рассматривались как основные критерии эффективности лечения [15].

Следует отметить, что в отечественных исследованиях, в отличие от обсуждаемых выше, как правило, были включены пациенты с II–III ст. ХИНК; соответственно в качестве основного параметра эффективности рассматривалась дистанция безболевой ходьбы и изменения гемодинамических параметров; сохранность же конечностей, особенно у пациентов со II степенью ХИНК не являлась основным критерием эффективности. Это позволило получить весьма позитивные результаты. В частности, в клинических исследованиях по Неоваскулгену (основа конструкции – ген фактора роста эндотелия сосудов 165-й изоформы) через 12 месяцев наблюдения было

продемонстрировано увеличение дистанции безболевой ходьбы при исходной IIА ст. ХИНК на 307% от исходного значения, при IIВ ст. ХИНК – на 243%, при III ст. – на 344% [16].

За рубежом испытывались и другие генные конструкции. В частности U. Palmer-Kazen, et al. В 2004 г. опубликовали результаты плацебо-контролируемого исследования конструкции с фактором роста фибробластов (FGF-2). В исследование было включено 190 пациентов с ХИНК средних степеней, которые сформировали 3 группы: 1 – плацебо, 2 – больные, получившие однократную дозу FGF-2 (30 мг/кг), 3 – больные, которым вводился FGF-2 дважды с интервалом 30 дней. Отмечено статистически значимое увеличение лодыжечно-плечевого индекса и дистанции безболевой ходьбы в основных группах по сравнению с контрольной. Признаки инициирования роста опухолей и неблагоприятные реакции сетчатки отсутствовали [17].

Однако в другом исследовании эффективности FGF в качестве агента для терапевтического ангиогенеза, был констатирован «отрицательный» результат. Речь идет об одном из наиболее крупных исследований в этой области (исследование «TAMARIS»), результаты которого были опубликованы в 2011 г. Всего в этот анализ было включено 525 пациентов (170 центров, 30 стран) с критической ишемией при отсутствии условия для выполнения реваскуляризации. У всех пациентов имелись трофические язвы или начинающаяся гангрена конечности. Срок наблюдения в исследовании составил 1 год. При этом, в качестве основного показателя эффективности был использован суррогатный параметр: время до выполнения большой ампутации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В результате, по данному показателю различия в исследовании достигнуты не были [12].

Возвращаясь к проведению параллелей с отечественными клиническими исследованиями, следует подчеркнуть, что для них характерно исключение больных с глубокими необратимыми изменениями тканей, включение пациентов с преимущественно «дистальными» формами поражений артерий конечностей, принципиальная возможность сочетания метода с хирургической реваскуляризацией и принятие во внимание возможности прогрессирования атеросклероза с учетом отсутствия доказанных данных о влиянии терапевтического ангиогенеза на течение атеросклероза как системной патологии (последнее следует отнести в качестве комментария и критики последнего суррогатного показателя исследования TAMARIS). В частности, в уже упомянутых исследованиях по Неоваскулгену были получены статистически значимые (по сравнению с контрольной группой) улучшения дистанций безболевой ходьбы

и гемодинамических параметров у пациентов с дистальными формами поражения при исходной II и III ст. ХИНК [16]. В оригинальных исследованиях по терапевтическому ангиогенезу, проведенных в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, при использовании генно-инженерных конструкций с фактором роста эндотелия сосудов и ангиогенина были получены результаты, демонстрирующие статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по основным объективным показателям (дистанция ходьбы, гемодинамические показатели, перфузия мышц, качество жизни и др.). Кроме того, была продемонстрирована возможность и целесообразность комплексного лечения в сочетании с хирургическими реваскуляризациями [18]. Следует еще раз отметить отсутствие в отечественных исследованиях концепции изменения естественного течения заболевания при использовании данных методов, несмотря на наличие отдельных косвенных данных по этому вопросу. Так, в исследованиях по терапевтическому ангиогенезу, проведенных в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, помимо клинической эффективности конструкции с геном фактора роста эндотелия сосудов («Ангиостимулин») у больных с ХИНК было продемонстрировано и улучшение собственно эндотелиальной функции [19].

Подводя итог данному обсуждению, следует отметить, что для зарубежных исследований с «отрицательными» результатами характерно: включение преимущественно пациентов с критической ишемией, в т.ч. при наличии необратимых изменений тканей; использование как более, так и менее эффективных по экспериментальным данным генных конструкций; небольшие сроки наблюдения; не всегда оптимальный выбор основного оцениваемого параметра эффективности (в частности, выбор в качестве такового сохранности конечностей во многом обусловлен требованиями обязательного включения в зарубежные исследования фармакоэкономических расчетов; проведение подобных расчетов, опираясь на такие показатели как, например, дистанция ходьбы, перфузия мышц, скорость кровотока и т.п. весьма затруднительно).

Отечественные клинические исследования, а также зарубежные работы, основанные на алогичных принципах отбора больных и выбора критериев эффективности свидетельствуют о том, что:

1. Генно-инженерные методы стимуляции ангиогенеза могут быть эффективно и безопасно использованы в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.
2. Наибольшая эффективность показана при «дистальных» формах поражения.
3. Применение стимуляторов ангиогенеза наиболее эффективно при наличии по крайней мере

остаточных функциональных резервов кровообращения конечностей. При наличии необратимых изменений, гангрене конечности, ожидаемой ампутации в ближайшие недели после начала лечения эффективность метода минимальная.

4. При сочетании проксимальных и дистальных поражений возможно использование стимуляции ангиогенеза в комплексе с реконструктивными сосудистыми операциями (прежде всего у пациентов с поражениями дистального артериального русла) для улучшения отдаленных результатов хирургического лечения.

5. Применение стимуляторов ангиогенеза не исключает использования в комплексном лечении других фармакологических средств.

В целом, результаты имеющихся на сегодняшний день исследований свидетельствуют о большой перспективности и высокой потенциальной эффективности данных инновационных методов в современной ангиологии и сосудистой хирургии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клиническая ангиология. В 2-х томах. Под ред. А.В. Покровского. 2004; 2.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. М., 2010; 176.
3. *Gupta R., Tongers J., Losordo D.* Human Studies of Angiogenic Gene Therapy. *Circ. Res.* 2009; 105: 724–736.
4. *Yla-Herttala S., Martin J.* Cardiovascular gene therapy. *Lancet.* 2000; 355: 213–222.
5. *Folkman J.* Therapeutic angiogenesis in ischemic limbs. *Circulation.* 1998; 97: 1108–1110.
6. *Воронов Д.А., Гавриленко А.В., Бочков Н.П.* Стимуляция ангиогенеза в улучшении результатов хирургического лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: экспериментальное обоснование и эффективность клинического применения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2009; 2: 3: 45–49.
7. *Шестенко О.П., Никонов С.Д., Мертвецов Н.П.* Ангиогенин и его роль в ангиогенезе. *Молекулярная биол.* 2001; 35: 3: 349–371.
8. *Perletti G., Marras E., Dondi D., et al.* Assessment of the biological activity of an improved naked-DNA vector for angiogenesis gene therapy on a novel non-mammalian model. *Int. J. Mol. Med.* 2003; 11: 6: 691–696.
9. *Nikol S., Huehns T.Y.* Preclinical and clinical experience in vascular gene therapy: advantages over conservative/standard therapy. *J. Invasive. Cardiol.* 2001; 13: 4: 333–338.
10. *Lederman R.J., Mendelsohn F.O., Anderson R.D., Saucedo J.F., Hermiller J.B.* Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for inter-

- mittent claudication (TRAFFIC study). *Lancet*. 2002; 359: 2053–2058.
11. **Makinen K., Manninen H., Hedman M., et al.** Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded phase II study. *Mol. Ther.* 2002; 6: 127–133.
 12. **Belch J., Hiatt W., Baumgartner I., et al.** TAMARIS Committees and Investigators. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet*. 2011 Jun 4; 377(9781): 1929–1937.
 13. **Baumgartner I., Pieczek A., Manor O., et al.** Constitutive expression of phVEGF165 After Intramuscular Gene Transfer Promotes Collateral Vessel Development in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circulation*. 1998; 31: 1114–1122.
 14. **Rajagopalan S., Mohler E., Lederman R., et al.** Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease; a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation*. 2003; 108: 1933–1938.
 15. **Kusumanto Y.H., van Weel V., Mulder N.H., et al.** Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial. *Hum. Gene. Ther.* 2006; 17: 683–691.
 16. **Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е. и др.** Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIb – III фаза клинических испытаний). *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; VI: 3; 76–83.
 17. **Palmer-Kazen U., Wariaro D., Luo F., Wahlberg E.** Vascular endothelial cell growth factor and fibroblast growth factor 2 expression in patients with critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2004; 39: 3: 621–628.
 18. **Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Бочков Н.П.** Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных индукторов ангиогенеза: ближайшие и отдаленные результаты. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; 6: 3: 84–88.
 19. **Бокерия Л.А., Демидова О.А., Аракелян В.С., Еремеева М.В.** 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»* 2006; 7; 1: 74–81.

GENETIC ENGINEERING TECHNOLOGIES
OF STIMULATING ANGIOGENESIS AS AN INNOVATION
TREND IN ANGIOLOGY AND VASCULAR SURGERY

Gavrilenko A.V.^{1,2}, Voronov D.A.^{1,2}

¹ *Vascular Surgery Department, B.V. Petrovsky Russian Research Centre of Surgery under the Russian Academy of Medical Sciences,*

² *Chair of Cardiovascular Surgery No 1 named after B.V. Petrovsky, Institute of Professional Education of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia*

Presented herein is a review of the principles, fundamental concepts, and possibilities of genetic engineering technologies of stimulating angiogenesis for treatment of patients with lower limb chronic ischaemia. This is followed by a detailed discussion of the structure and results of Russian and foreign studies on this direction, also considering the causes of differences of their results. Outlined is a circle of clinical situations in relation to which these technologies may be regarded as most promising.

Key words: *lower limb chronic ischaemia, angiogenesis, stimulation of angiogenesis, genetic engineering technologies, translational medicine, gene therapy, vascular endothelial growth factor, angiogenin.*

Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с текстом полной инструкции.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



 **НЕОВАСКУЛГЕН**[®]
новые сосуды для новых возможностей

- Первый в Европе препарат для терапевтического ангиогенеза^{1,2}
- При невозможности проведения реконструктивной или эндоваскулярной операции для лечения ишемии нижних конечностей* в связи с характером и распространенностью поражения
- Увеличивает дистанцию безболевого ходьбы до 700%³
- Доказанная эффективность в течение 3-х лет³

**синдром хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза, включая хроническую критическую ишемию нижних конечностей*

Регистрационное удостоверение №ЛП-000671 от 28.09.2011

www.ishemii.net

1. При запросе Therapeutic Angiogenesis на www.ema.europa.eu

2. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

3. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсесян Е.Г. и др. Возможности генной терапии при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова 2014; 4: 40-45.