

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТЕЙ

© Суковатых Б.С., Артюшкова Е.Б., Орлова А.Ю., Гордов М.Ю., Артюшкова Е.В., Полякова О.В.

Курский государственный медицинский университет, Курск

E-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net

Экспериментальным путем на 130 белых крысах-самцах линии Вистар изучена эффективность миелопида, актовегина и солкосерила в лечении критической ишемии конечности. Экспериментальные животные были разделены на 5 групп: интактную, контрольную, первую, вторую, третью опытные. В интактную группу вошли 10 крыс у которых оценен нормальный уровень микроциркуляции. В остальные группы было включено по 30 животных, у которых моделировали критическую ишемию правой задней конечности. В контрольной группе лечение не проводилось. В первой группе экспериментальные животные получали миелопид, во второй – препарат актовегин, в а третьей – солкосерил. Установлено, что миелопид достоверно лучше активизирует процессы микроциркуляции в ишемизированной конечности, чем антигипоксанта. Улучшение микроциркуляции в свою очередь способствует увеличению плотности капиллярной сети и снижению площади некроза мышечной ткани. Актовегин превосходит солкосерил на поздних сроках эксперимента по позитивному влиянию на регенераторный процесс в ишемизированных тканях.

Ключевые слова: критическая ишемия конечностей, лечение, миелопид, актовегин, солкосерил.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF EXPERIMENTAL CRITICAL LIMB ISCHEMIA

Sukovatykh B.S., Artyushkova E.B., Orlova A.Yu., Gordov M.Yu., Artyushkova E.V., Polyakova O.V.

Kursk State Medical University, Kursk

The effectiveness of Myelopid, Actovegin and Solcoseryl in the treatment of critical limb ischemia was experimentally studied on 130 white male rats Wistar. Experimental animals were divided into 5 groups: intact, control, and three experimental ones. The intact group consisted of 10 rats with the normal level of microcirculation. Other groups included 30 animals to be modeled the critical ischemia of a right hind limb. The control group had no treatment. The first group of experimental animals received Myelopid, the second one - Actovegin, and the third one – Solcoseryl. It was established that Myelopid significantly better activated the processes of microcirculation in the ischemic limb as compared to antihypoxants. The improvement of microcirculation increased the density of capillary network and reduced the specific area of necrotic muscle tissue. In the later stages of the experiment Actovegin surpassed Solcoseryl in the positive effect on the regenerative process in the ischemic tissue.

Keywords: critical limb ischaemia, treatment, Myelopid, Actovegin, Solcoseryl.

Критическая ишемия нижних конечностей у больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий, по материалам Трансатлантического международного согласительного документа (TASC), встречается у 500-1000 человек на 1 млн жителей в год. Однако, принимая во внимание неуклонное старение населения, глобальное увеличение распространенности метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения, ожидается значительное увеличение числа больных [8].

Результаты лечения заболевания остаются неудовлетворительными. В России ежегодно выполняется от 40 до 60 тыс. ампутаций нижних конечностей, что представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблемы [2].

Согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей лечение критической ишемии должно проводиться комплексно, индивидуально и включать: консервативную терапию на предоперационном этапе, оперативное лечение

(прямые или непрямые реваскуляризирующие операции), адекватное фармакологическое лечение в послеоперационном периоде, направленное на купирование микроциркуляторных нарушений и ишемических повреждений тканей конечностей, диспансерное наблюдение, сроки которого совпадают с продолжительностью жизни больного [3].

Фармакологическая терапия критической ишемии является неотъемлемой частью комплексного лечения, а при невозможности оперативного вмешательства ей принадлежит главенствующая роль [1, 5]. В основе развития критической ишемии лежит гипоксия тканей в результате недостаточной оксигенации, вследствие окклюзионно-стенотических поражений артериального русла нижних конечностей. Поэтому одним из направлений фармакологической терапии является применение антигипоксантов: актовегина и солкосерила – депротеинизированных экстрактов из крови телят [6, 7]. Данные препараты широко применяются для лечения критической ишемии. Открытым остается вопрос, какой из этих

препаратов наиболее эффективен, а следовательно, какой препарат предпочтителен для лечения критической ишемии?

В последние годы для лечения критической ишемии конечностей начала применяться аутологическая моноклеарная фракция костного мозга больного. Обладая мультипатентными свойствами клетки костного мозга могут способствовать замещению тканей и неоваскулогенезу. Кроме этого, лимфоидные клетки этой фракции в силу своих морфогенетических особенностей способны принимать участие в процессах восстановительной регенерации поврежденных органов и тканей [9, 10]. Следовательно, можно ожидать что и фармакологические препараты из клеток костного мозга могут оказывать позитивное влияние на течение критической ишемии. Одним из таких препаратов является «Миелопид» – экстракт костного мозга телят, который обладает иммуномодулирующим действием и применяется при вторичных иммунодефицитных состояниях. Действие препарата на ишемизированные ткани не изучено.

Цель работы – сравнить эффективность миелопида, актовегина и солкосерила в лечении критической ишемии конечностей.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Оценить уровень микроциркуляции у крыс с экспериментальной ишемией конечности на фоне лечения препаратами «Миелопид», «Актовегин» и «Солкосерил» на разных сроках исследования.

2. Изучить динамику морфологических изменений ишемизированных тканей на фоне проводимого лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводились на 130 белых крысах-самцах линии Wistar массой 300-350 г без внешних признаков заболевания, находящихся в виварии Курского государственного медицинского университета в одинаковых условиях на стандартном пищевом режиме. Операции и все манипуляции с крысами проводились в условиях общего обезболивания. Эвтаназию осуществляли при помощи передозировки средств для наркоза в соответствии с «Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой Советом Европы (Strasbourg, Франция, 1986), и Директивой Совета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 «По согласованию законов, правил и административных распоряжений стран-участниц

в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных и научных целях».

Экспериментальные животные были разделены на пять групп: интактную, контрольную, первую, вторую и третью опытные. В интактную группу вошло 10 крыс, у которых оценен нормальный уровень микроциркуляции. В остальных группах было включено по 30 крыс-самцов в каждую, у которых моделировали критическую ишемию правой задней конечности следующим образом. Под наркозом хлоралгидратом в дозе 250-300 мг/кг животных фиксировали на спине, затем после соответствующей подготовки операционного поля (сбривание шерсти и обработка 70% раствором спирта) выполняли разрез кожи по внутренней поверхности бедра на всю длину области. Выделяли элементы сосудисто-нервного пучка бедра. Артерию отделяли от вены и нерва, мобилизовали (пересекали отходящие от нее ветви первого порядка). Накладывали лигатуры на артерию у места ее начала (под паховой связкой) и пересекали. Перевязывали и пересекали а. saphena (аналог глубокой артерии бедра у человека). Выделяли подколенную артерию и начальные отделы артерий голени (бифуркация подколенной артерии), которые пересекали. Участок магистрального сосуда, включающий бедренную, подколенную артерию и начальные отделы артерий голени, удаляли. Значимого ретроградного кровотечения из артерий голени не наблюдалось, поэтому лигатуры не накладывались. Рану на бедре ушивали непрерывным швом.

В контрольной группе лечение не проводилось. В первой группе экспериментальные животные получали препарат «Миелопид» по 50 мкг/кг в мышцы бедра через 3 часа после операции, затем через одни, двое, трое суток.

Во второй группе крысам вводили препарат «Актовегин», а в третьей – «Солкосерил» интраперитонеально в дозе 50 мкг/кг через 3 часа после операции, затем ежедневно в течение пяти суток.

Оценка уровня микроциркуляции в мышцах голени крыс выполнялась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на 10-е, 21-е и 28-е сутки эксперимента. Исследование осуществляли при помощи аппарата – лазер-доплеровского флоуметра «Biopac-systems MP-100» и датчика «TSD-144». Запись и обработка данных производилась при помощи программы AcqKnowledge 38. Исследование выполняли под наркозом хлоралгидратом в дозе 250-300 мг/кг, который вводили внутривенно в виде водного раствора. После наступления наркотического сна иссекали участок кожи на переднелатеральной поверхности правой голени

задней конечности. Животное укладывали на противоположную сторону. Датчик вплотную приставляли к мышце голени и проводили флоуметрию. Уровень микроциркуляции регистрировали в пяти точках: 1) середина длины мышцы; точки на 3-4 мм 2) выше, 3) ниже, 4) латеральнее и 5) медиальнее от первой. Запись кривой уровня микроциркуляции проводили в течение 30 сек в каждой точке. Из полученных пяти значений выводили среднее, которое вносили в протокол и принимали за уровень микроциркуляции в мышцах голени у данного животного. Из полученных 10 значений у разных животных выводили среднее, которое принимали за уровень микроциркуляции в данной группе животных на данном сроке исследования.

Лабораторные животные выводились из эксперимента путем передозировки наркоза на 10-е, 21-е и 28-е сутки. Ишемизированные мышцы голени иссекали и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После фиксации из каждой мышцы вырезали по два кусочка и после дегидратации в спиртах восходящей крепости заливали в парафин по общепринятой методике. Парафиновые срезы толщиной 7-10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для количественной оценки зоны некроза и плотности капиллярной сети использовали планиметрию срезов. Изготовленные препараты смотрели в 20 полях зрения с помощью окуляр-микрометра.

Полученные данные обработаны статистически: рассчитаны средние значения сдвигов (M), средняя ошибка средней арифметической ($\pm m$) и вероятность возможной ошибки (p), рассчитанной с использованием критерия Манни-Уитни для малых групп выборки, а также при помощи критерия

тенденции Пейджа. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчеты проводились с использованием программы Microsoft Excel 2007, Statistica (v.6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достаточную агрессивность модели экспериментальной патологии и развития выраженной острой ишемии конечности, по прошествии 3-4 суток у животных наблюдалась относительная компенсация артериальной недостаточности: конечность включалась в акт передвижения, исчезал или уменьшался ишемический отек. Параллельно с течением времени появлялись признаки формирующейся критической ишемии конечности, частота симптомов которой при данной экспериментальной модели опубликована нами ранее [4].

Для определения нормальных показателей у интактных животных оценили уровень микроциркуляции в мышцах голени задней конечности методом ЛДФ. Полученное среднее значение уровня микроциркуляции было принято за «норму» и составило $535,22 \pm 17,53$ перфузионных единиц (п.е.). Ошибка этого среднего значения (37,1) не превышает 10% от абсолютного значения, что свидетельствует о достаточном количестве единиц наблюдения в группе.

Результаты оценки уровня микроциркуляции у интактных крыс, в контрольной, опытных группах и группе сравнения с моделированием ишемии задней конечности представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика уровня микроциркуляции (M+m в абсолютных значениях перфузионных единиц, n=30)

Группы животных	10-е сутки	21-е сутки	28-е сутки
Контрольная	$209,20 \pm 6,45$	$312,08 \pm 14,03$	$369,56 \pm 14,64$
1 опытная (Миелопид)	$310,21 \pm 16,05^* **$	$470,09 \pm 23,03^* **$	$760,98 \pm 70,12^* **$
2 опытная (Актовегин)	$249,46 \pm 9,49^*$	$398,42 \pm 26,37^*$	$535,34 \pm 18,26^* \#$
3 опытная (Солкосерил)	$250,2 \pm 15,49^*$	$391,92 \pm 12,14^*$	$445,48 \pm 9,99^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями в контрольной группе; ** – $p < 0,05$ в сравнении с показателями второй и третьей групп, # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями третьей группы.

Таблица 2

Динамика удельной площади некроза, (%), n=30)

Группы животных	10-е сутки	21-е сутки	28-е сутки
Контрольная	$37,5 \pm 6$	$19 \pm 2,5$	$13,1 \pm 1,5$
1 опытная (Миелопид)	$16 \pm 2,8^* **$	$7,5 \pm 1,3^* **$	$4 \pm 0,7^* **$
2 опытная (Актовегин)	$29,2 \pm 1,4^*$	$18,3 \pm 2,2^*$	$9 \pm 0,8^*$
3 опытная (Солкосерил)	$23,5 \pm 2,4^*$	$18,6 \pm 1,7^*$	$10 \pm 1,1^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, ** – $p < 0,05$ в сравнении со второй и третьей группами.

Динамика плотности капилляров (M±m в микрометрах, n=30)

Группы животных	10-е сутки	21-е сутки	28-е сутки
Контрольная	20,87±6,34	24,95±5,33	28,25±4,89
1 опытная (Миелопид)	29,01±5,42* **	34,68±6,12* **	45,57±7,25* **
2 опытная (Актовегин)	23,21±3,12*	28,9±4,42* #	31,12±4,35*
3 опытная (Солкосерил)	21,61±7,02	24,96±5,46	31,08±4,64*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями в контрольной группе; ** – $p < 0,05$ в сравнении с показателями второй и третьей групп, # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями третьей группы.

Из таблицы видно, что по сравнению с группой интактных животных уровень микроциркуляции после операции моделирования ишемии конечности в контрольной группе резко и быстро снижался, а затем медленно восстанавливался, однако до 28 суток включительно оставался достоверно ниже нормальных значений.

В первой группе у животных, получавших «Миелопид», уровень микроциркуляции по сравнению с контрольной группой – на 10-е сутки возрастал на 48,3%, на 21-е сутки – на 50,6%, на 28-е сутки – на 105,9%. Во второй группе крыс, получавших препарат «Актовегин», уровень микроциркуляции по сравнению с контрольной был выше на 10-е сутки – на 19%; на 21-е сутки – на 28%; на 28-е сутки – на 45%. В третьей группе крыс, получавших препарат «Солкосерил», уровень микроциркуляции по сравнению с контрольной группой возрастал на 10-е сутки – на 7,6%, на 21-е сутки – на 25,6%, на 28-е сутки – на 20,5%. Проведенные исследования показали преимущества препарата «Миелопид» из клеток костного мозга над препаратами «Актовегин» и «Солкосерил» из крови телят. «Миелопид» оказывает выраженное позитивное влияние на микроциркуляцию в ишемизированной конечности, которая превосходит на 10-е сутки эксперимента «Актовегин» и «Солкосерил» в 1,24 раза, на 21-е сутки в 1,18, а на 28-е сутки «Актовегин» в 1,42, а «Солкосерил» в 1,71. Достоверных различий влияния на микроциркуляцию между «Актовегином» и «Солкосерилом» на 10-е и 21-е сутки не выявлено, а на 28-е сутки «Актовегин» достоверно в 1,2 раза превосходил «Солкосерил».

Удельная площадь некроза в мышечных волокнах на различных сроках эксперимента представлена в таблице 2.

У крыс, получавших «Миелопид», площадь некроза уменьшилась по сравнению с контрольной группой на 10-е сутки на 21,5%, на 21-е сутки – на 11,5% и на 28-е сутки – на 9,1%. Площадь некроза мышц в ишемизированной конечности в группе животных на фоне лечения «Актовегином» уменьшилась по сравнению с контрольной группой на 10-е сутки на 8,3%, на 21-е сутки – на 0,7% и на 28-е сутки – на 4,1%. После введения «Солкосерила» площадь некроза уменьшалась на 10-е сутки в среднем на 14%, на 21-е сутки – на

0,4%, на 28-е сутки – на 3,1% по сравнению с контрольной группой животных. На 10-е сутки площадь некроза мышечных волокон животных, пролеченных препаратом «Миелопид», была достоверно меньше на 13,2%, чем в группе животных, которым вводили препарат «Актовегин» и на 7,5% в группе животных, лечившихся препаратом солкосерилом, на 21-е сутки – соответственно меньше на 10,8% и на 11,1%, а на 28-е сутки – на 5% и на 6%. При сравнении второй и третьей групп на 28-е сутки площадь некроза мышц во второй группе была на 1% меньше, чем в третьей. На всех сроках эксперимента в группе животных, пролеченных «Миелопидом», удельная площадь некроза была достоверно ниже, чем в группах животных, пролеченных «Актовегином» и «Солкосерилом». При сравнении площадей некроза во второй и третьей группах животных достоверных различий не было выявлено.

Динамика плотности капилляров в группах экспериментальных животных, путем определения количества капилляров в окуляре микрометра, представлена в таблице 3.

Из таблицы видно, что плотность капилляров в ишемизированной конечности во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной была больше: при лечении «Миелопидом» на 10-е сутки в 1,4, на 21-е сутки – в 1,4 и на 28-е сутки – в 1,6 раза; при лечении «Актовегином» соответственно по срокам – в 1,11, в 1,16 и 1,1 раза; при лечении солкосерилом – в 1,03, 1,0 и 1,1 раза. Плотность капиллярной сети на 10-е сутки в первой группе превосходила в 1,25 плотность во второй группе и в 1,34 в третьей, на 21-е сутки соответственно в 1,2 и 1,4, на 28-е сутки – в 1,46 и 1,47 раза. «Актовегин» по плотности капиллярной сети превосходил «Солкосерил» на 10-е сутки в 1,07, а на 21-е сутки в 1,16 раза.

Гистологическое исследование удаленных ишемизированных мышц на 10-е сутки показало следующее. В контрольной группе животных в пораженных мышцах обнаруживались крупные участки некроза, на периферии которых и в их глубине имелась картина тяжелого воспаления в виде выраженной инфильтрации сегментоядерными нейтрофилами и макрофагами (рис. 1 А).

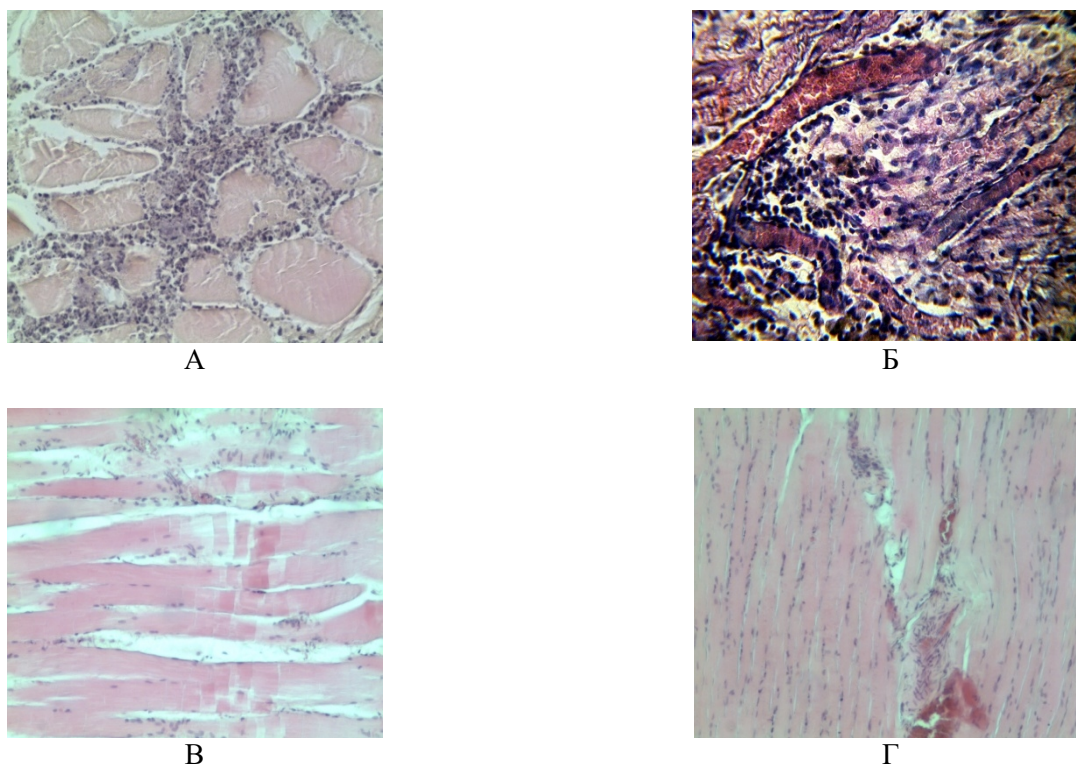


Рис. 1. Экспериментальная ишемия конечности на 10 сутки, окраска гематоксилином и эозином. А) Крупные участки некроза, на периферии которых и в их глубине картина тяжелого воспаления. Увеличение 10×20 ; Б) Неравномерное кровенаполнение микроциркуляторного русла, умеренный отек интерстиция, очаги новообразованной грануляционной ткани, представленной сосудами капиллярного типа, фибробластами и немногочисленными регенерирующими миоцитами. Увеличение 7×40 ; В) Немногочисленные миоциты, отек интерстиция, новообразованные капилляры. Увеличение. 10×20 ; Г) Полнокровие венул и капилляров, кровоизлияния, некроз мышечных волокон. Увеличение 10×10

В первой группе после введения «Миелопида» небольшие очаги некроза были инфильтрированы нейтрофилами, макрофагами и гистиоцитами. Определялось неравномерное кровенаполнение микроциркуляторного русла, умеренный отек интерстиция. Появлялись очаги новообразованной грануляционной ткани, представленной сосудами капиллярного типа, фибробластами и немногочисленными регенерирующими миоцитами (рис. 1 Б). Во второй группе на фоне лечения «Актовегином» определялись большие очаги некроза отдельных мышечных волокон, с воспалительной инфильтрацией по периферии и инфильтративным отеком стромы. Имелись новообразованные сосуды капиллярного типа, недифференцированные клетки соединительной ткани (рис. 1 В). В третьей группе наблюдались большие некрозы мышечных волокон, венулы и капилляры полнокровны, многочисленные межмышечные кровоизлияния (рис. 1 Г).

На 21-е сутки эксперимента в контрольной группе вокруг зоны некроза происходило интен-

сивное образование грануляционной ткани, сохранялась выраженная воспалительная реакция (рис. 2 А). В первой группе выявлялись небольшие очаги некрозов с разрастанием фиброзо-грануляционной ткани и формирование капиллярной сети. Воспалительная реакция с инфильтрацией ткани макрофагами и гистиоцитами была выражена незначительно. Появлялись обширные скопления регенерирующих миоцитов. На отдельных участках сохранялись дистрофические и атрофические изменения мышечных волокон (рис. 2 Б). Во второй группе сохранялись небольшие очаги заместительного некроза с явлениями воспаления и элементами регенерации отдельных мышечных волокон и началом образования капиллярной сети (рис. 2 В). В третьей группе наблюдалась полиморфная картина некротических и дистрофических изменений: участки фибриллярного расщепления волокон, очаги миолиза, цепочки регенерирующих миоцитов (рис. 2 Г).

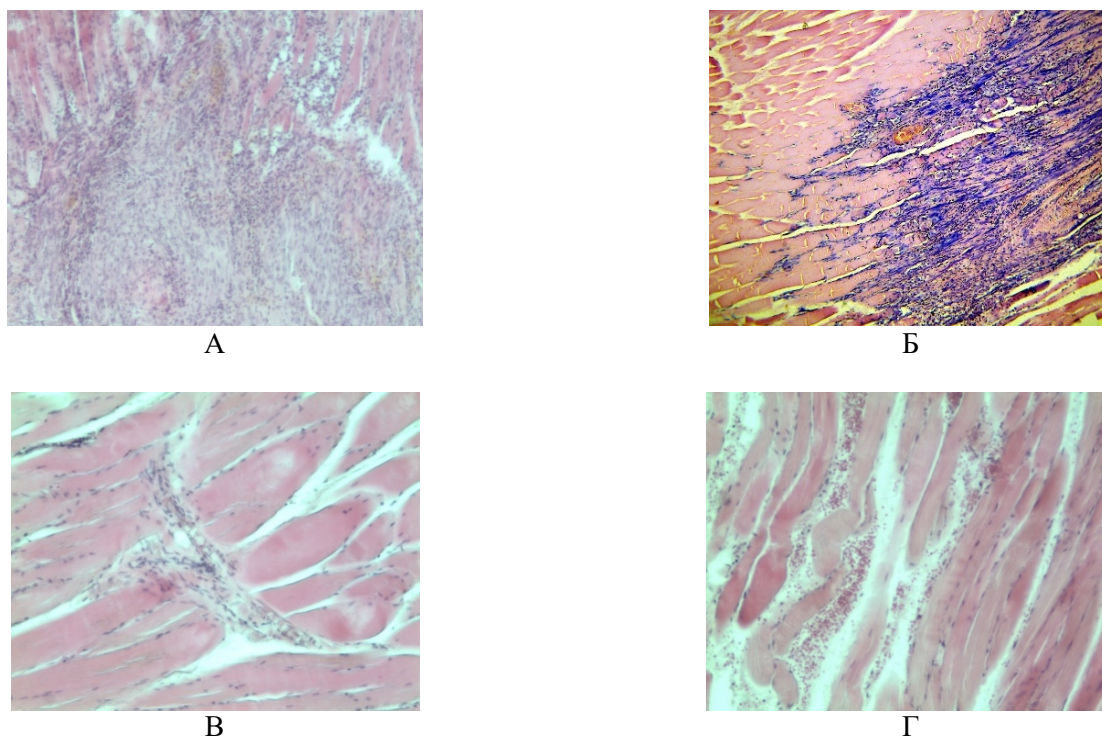


Рис. 2. Экспериментальная ишемия конечности на 21-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. А) Вокруг зоны некроза интенсивное образование грануляционной ткани, выраженная воспалительная реакция. Увеличение 10×10 ; Б) Небольшие очаги некрозов с разрастанием фибро-грануляционной ткани. Воспалительная реакция с инфильтрацией ткани макрофагами и гистиоцитами выражена незначительно, обширные скопления регенерирующих миобластов. Увеличение 7×20 ; В) Небольшие очаги заместительного некроза. Участки полнокровия сосудов с очаговыми скоплениями новообразованных капилляров. Регенерация отдельных мышечных волокон. Увеличение. 10×10 ; Г) Полиморфная картина преобладания некротических и дистрофических изменений: участки фибриллярного расщепления волокон, очаги миолиза, цепочки регенерирующих миобластов. Единичные новообразованные капилляры.

На 28-е сутки эксперимента в контрольной группе зона некротизированной ткани начала постепенно замещаться грануляционной тканью, наблюдалось большое количество регенерирующих миобластов (рис. 3 А). В первой группе зона некроза замещалась рыхловолокнистой соединительной тканью. Воспалительная инфильтрация отсутствовала. В окружающих непораженных мышцах отмечалась пролиферация капилляров, не связанных с грануляционной тканью. Дистрофические и атрофические изменения мышечных волокон отсутствовали, завершался процесс регенерации мышечной ткани (рис. 3 Б). Во второй группе заканчивался процесс замещения участков некроза соединительной тканью, между которыми имелись немногочисленные новообразованные капилляры, воспалительная реакция слабо выражена (рис. 3 В). В третьей опытной группе на фоне сохраняющихся дистрофических изменений мышечных волокон наблюдалось развитие грануляционной ткани с новообразованными капиллярами и регенерирующими миобластами. По сравнению со второй группой интенсивность регенераторного процесса была менее выражена (рис. 3 Г).

На всех сроках эксперимента выраженность воспалительных изменений в ишемизированных мышцах была менее выражена, а процессы регенерации более выражены в группе животных, пролеченных «Миелопидом». На 10-е и 21-е сутки эксперимента воспалительные изменения мышечной ткани в группах животных, пролеченных «Актовегином» и «Солкосерилем», были выражены в одинаковой степени. На 28-е сутки репаративные процессы в группе животных, пролеченных «Актовегином», превосходили аналогичные у животных, пролеченных «Солкосерилем».

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что препарат «Миелопид» улучшает микроциркуляцию в ишемизированных тканях, способствует развитию неоваскулогенеза и уменьшению площади некротизированных мышц, имеет достоверные преимущества над «Актовегином» и «Солкосерилем». «Актовегин» превосходит «Солкосерил» на поздних сроках эксперимента по позитивному влиянию на регенераторный процесс в ишемизированных тканях.

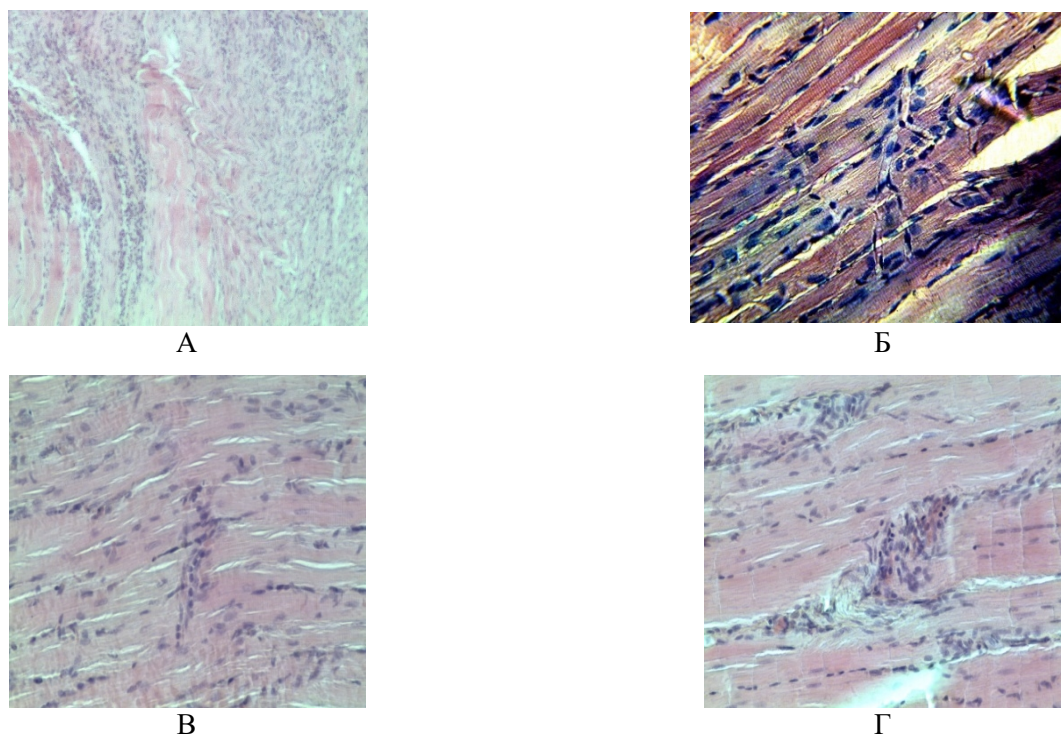


Рис. 3. Экспериментальная ишемия конечности на 28-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. А) Начало замещения некротизированных мышц грануляционной тканью, появление регенерирующих миобластов. Увеличение 10×10 ; Б) Замещение некроза рыхлосоединительной тканью, в окружающих непораженных мышцах пролиферация капилляров. Увеличение 7×40 ; В) Соединительнотканые прослойки между пучками мышечных волокон. Регенерация участков миобластов, новообразованные капилляры. Увеличение. 10×20 . Г) Слабое развитие грануляционной ткани с новообразованными капиллярами и регенерирующими миобластами. Увеличение 10×20 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Каррутерс Т., Фарбер А. Современное состояние проблемы подпоярковой критической ишемии нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 129-137.
2. Майстренко Д.Н., Жеребцов Ф.К., Осовских В.В., Яковлева Е.К., Красильникова Л.А., Генералов М.И. Современные диагностические технологии в определении тактики лечения больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // *Вестник хирургии*. – 2009. – № 2. – С. 41-46.
3. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. – 176 с.
4. Суковатых Б.С., Орлова А.Ю., Артющкова Е.Б., Гордов М.Ю., Веденьев К.Ю. Эффективность мононуклеарной фракции аутологичного костного мозга в лечении экспериментальной клинической ишемии конечности // *Новости хирургии*. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 365-371.
5. Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г., Федорович А.А. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий и нижних конечностей на состояние микроциркуляторного русла // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 27-35.
6. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Канищева Е.М., Бойцов С.А. Влияние препарата «Актовегин» на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия кожи человека // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 53-60.
7. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H.H. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades // *Wein Med Wochenschr.* – 2011. – Vol. 161, № 3-4. – P. 80-88.
8. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G., TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *J Vasc Surg.* – 2007. – Vol. 45, Suppl. – P. 5-67.
9. Powell R.J., Comerota A.J., Berceli S.A., Guzman R., Henry T.D., Tzeng E., Velazquez O., Marston W.A., Bartel R.L., Longcore A., Stern T., Watling S. Interim analysis results from the RESTORE-CLI, a randomized, double-blind multicenter phase II trial comparing expanded autologous bone marrow-derived tissue repair cells and placebo in patients with critical limb ischemia // *J Vasc Surg.* – 2011. – Vol. 54, N 4. – P. 1032-1041. – doi: 10.1016/j.jvs.2011.04.006.
10. Waterman R.S., Betancourt A.M. Treating chronic pain with mesenchymal stem cells: A therapeutic approach worthy of continued investigation // *J Stem Cell Res Ther.* – 2011. – S2. – P. 001. – doi: 10.4172/2157-7633.S2-001.