

ПОТЕНЦИАЛ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМ ЭФФЕКТОМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ



© О.Н. Бондаренко¹, Г.С. Чуган^{1*}, М.В. Ярославцева¹, Д.Н. Егорова¹, Г.Р. Галстян¹, А.А. Масчан²

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва

²«Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва

Сахарный диабет (СД) является одним из основных факторов риска развития заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) с последующим прогрессированием до стадии критической ишемии. Несмотря на достигнутые успехи эндоваскулярных технологий последних лет, риск технической неудачи и осложнений оперативных вмешательств у пациентов с СД и критической ишемией нижних конечностей (КИНК) повышен ввиду наличия осложнений заболевания, а отдаленные результаты восстановления артериальной проходимости существенно хуже, чем в здоровой популяции. При поиске терапевтических альтернатив у таких пациентов все чаще изучается роль иммунных и эндотелиальных клеток, кератиноцитов и фибробластов. В данном обзоре проведен анализ имеющихся на сегодняшний день исследований по использованию аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) в лечении пациентов с СД и КИНК. На сегодняшний день убедительно доказана положительная роль МКПК в стимуляции ангиогенеза, поляризации макрофагов от фенотипа M1 к фенотипу M2, а также относительная простота их применения в сравнении с альтернативными методами клеточной терапии. Согласно представленным данным, терапия с применением аутологичных МКПК обоснована и может быть эффективна в реальной клинической практике. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для уточнения методики получения, кратности применения, состава клеточных продуктов на основе МКПК и своевременности их применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром диабетической стопы; заболевания артерий нижних конечностей; ангиогенез; поляризация макрофагов; клеточная терапия.

THE POTENTIAL OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA WITH LIMITED OR NO POSSIBILITY OF DIRECT REVASCULARIZATION

© Olga N. Bondarenko¹, Gleb S. Chugan^{1*}, Marianna V. Yaroslavceva¹, Daria N. Egorova¹, Gagik R. Galstyan¹, Alexey A. Maschan²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Dmitriy Rogachev National Medical Center of pediatric hematology, oncology and immunology, Moscow, Russia

Diabetes mellitus (DM) is one of the main risk factors for the development of peripheral arterial disease (PAD) with subsequent progression to critical limb ischemia. Despite advances in endovascular technologies in recent years, the risk of technical failure and complications of surgical interventions in patients with DM and critical limb ischemia (CLI) is increased due to the presence of disease complications, and long-term outcomes of arterial patency restoration are significantly worse than those in the healthy population. In the search for therapeutic alternatives in these patients, the role of immune and endothelial cells, keratinocytes, and fibroblasts is increasingly being studied. This review analyzes existing studies on the use of autologous peripheral blood mononuclear cells (PBMNCs) in the treatment of patients with DM and CLI. The positive role of PBMNCs in stimulating angiogenesis and polarizing macrophages from the M1 to M2 phenotype, as well as the relative ease of their use compared to alternative cell therapies, has been convincingly demonstrated. According to the presented data, therapy using autologous PBMNCs is justified and may be effective in real-world clinical practice. However, further research is needed to clarify the production method, frequency of administration, composition of PBMNC-based cell products, and the timing of their use.

KEYWORDS: diabetic foot syndrome; lower extremity arterial disease; angiogenesis; macrophage polarization; cell therapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Сахарный диабет (СД) является одним из основных факторов риска развития заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК). Нарушение артериальной проходимости встречается примерно у 50% пациентов с диабетическими язвами стоп [1]. По данным эпидемиологических исследований у пациентов с СД ампутации выполняют в 10–15 раз чаще, чем в общей популяции, на их долю приходится от 50 до 70% всех ампутаций, не связанных с тяжелой травмой [2]. В течение 1 года после постановки диагноза критической ишемии нижних конечностей (КИНК) — конечной стадии прогрессирования ЗАНК — уровень смертности составляет от 20 до 26% [3].

До настоящего времени основным методом лечения КИНК считается оперативное лечение, направленное на улучшение или восстановление артериального кровотока в ишемизированной конечности. В сравнении с пациентами, которым выполняется первичная ампутация, использование эндоваскулярных или хирургических сосудистых технологий способствует как сохранению конечности и повышению выживаемости, так и улучшению качества жизни пациентов с КИНК [4].

Несмотря на достигнутые успехи эндоваскулярных технологий последних лет, риск технической неудачи и осложнений рентгенэндоваскулярных вмешательств у пациентов с СД повышен, особенно в случае часто сопутствующей СД хронической почечной недостаточности [5], а отдаленные результаты восстановления артериальной проходимости существенно хуже в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена [6].

Кроме того, зачастую реваскуляризация невозможна из-за полного отсутствия видимых артерий дистальнее подколенной ямки — состояния, описываемого в литературе как «пустынная стопа» [7].

Наконец, по данным международных источников, у пациентов с СД и КИНК после эндоваскулярной реваскуляризации в 94,2% случаев может происходить рестеноз целевых артерий с последующим прогрессированием ЗАНК. При этом у 6,4–24,3% больных требуются повторные вмешательства вследствие развития клинического рецидива КИНК или длительно незаживающих язвенных дефектов [8]. При неэффективности ранее проведенной реваскуляризации медикаментозное лечение остается единственным доступным вариантом ведения больных. Однако у пациентов с КИНК при отсутствии условий для прямой реваскуляризации стандартная консервативная терапия (двойная антиагрегантная терапия (аспирин и клопидогрел) или ривароксабан и аспирин (исследование COMPASS) [9], прием статинов в терапевтических дозах) в большинстве случаев не позволяет сохранить конечность. В настоящее время продолжается поиск альтернативных путей ведения пациентов после неудачи любой процедуры реваскуляризации при сохранении ишемии и наличии незаживающей язвы [10, 11]. Регенеративная медицина последних лет предлагает в качестве «непрямого» метода реваскуляризации стимуляцию неоангиогенеза путем применения клеточных и генных технологий.

На сегодняшний день передовым методом терапевтического ангиогенеза, с точки зрения патофизиологии раневого процесса и клинических исходов у больных

с КИНК, является имплантация аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК). Это технология, основанная на использовании популяций аутологичных гемопоэтических клеток для регенерации поврежденных тканей.

Цель данного обзора заключается в патофизиологическом обосновании и анализе клинических исходов аутологичной клеточной терапии с использованием МКПК для лечения пациентов с СД и КИНК.

Данный вид терапии активно изучается в зарубежных исследованиях. В свою очередь, в Российской Федерации (РФ) клеточная терапия изучена довольно слабо. В основном исследования последних лет в РФ направлены на изучение мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ), однако на сегодняшний день пилотные исследования не показали статистически значимых различий с группой плацебо [12], а последние публикации в основном представлены лишь обзорами, в первую очередь посвященными МСК КМ [13, 14].

Для отбора публикаций с дальнейшим включением в обзор был проведен поиск в электронных базах данных PubMed, SCOPUS, ScienceDirect с целью выявления опубликованных данных научных исследований и обзорных статей, посвященных патогенетическому изучению МКПК, а также пилотных клинических исследований терапии аутологичными МКПК. В результате поиска было получено 649 результатов. В результате прочтения заголовков и аннотаций из них было отобрано 262 публикации. После полного прочтения текстов рукописей данных статей выбрано 53 публикации, которые и были включены в данный обзор. Механизм отбора публикаций для включения представлен на рисунке 1.

Мировые исследования последних лет направлены на глубокое изучение патофизиологии диабетических ран и, в частности, роли популяций воспалительных клеток в ране и изменения их фенотипа у больных СД [15]. Известно, что хронические раны, в отличие от острых, длительно не заживают, поскольку воспалительный процесс, в норме очищающий рану, приобретает устойчивый характер, не переходя в фазы грануляции и эпителизации [16].

У пациентов с синдромом диабетической стопы ишемия тканей, гипоксия, микросреда с высоким содержанием глюкозы и хроническое воспаление нарушают естественное течение стадий заживления, что приводит либо к замедленной регенерации, либо к отсутствию динамики сокращения ран и к последующим гнойно-некротическим осложнениям [17].

Исследователи все чаще изучают роль иммунных и эндотелиальных клеток, кератиноцитов и фибробластов в заживлении ран, предполагая, что модуляция молекулярных сигнальных путей играет решающую роль в репарации язвенных дефектов стоп у больных СД [18].

Аутологичные МКПК представляют собой клеточный концентрат, содержащий моноциты, макрофаги, В- и Т-лимфоциты, естественные клетки-киллеры, гемопоэтические стволовые клетки CD34+, стволовые клетки KDR+, эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП) с высоким ангиогенным и регенеративным потенциалом, полученный либо из нативной периферической крови пациента, либо после «мобилизации» гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ, филграстим) [19].

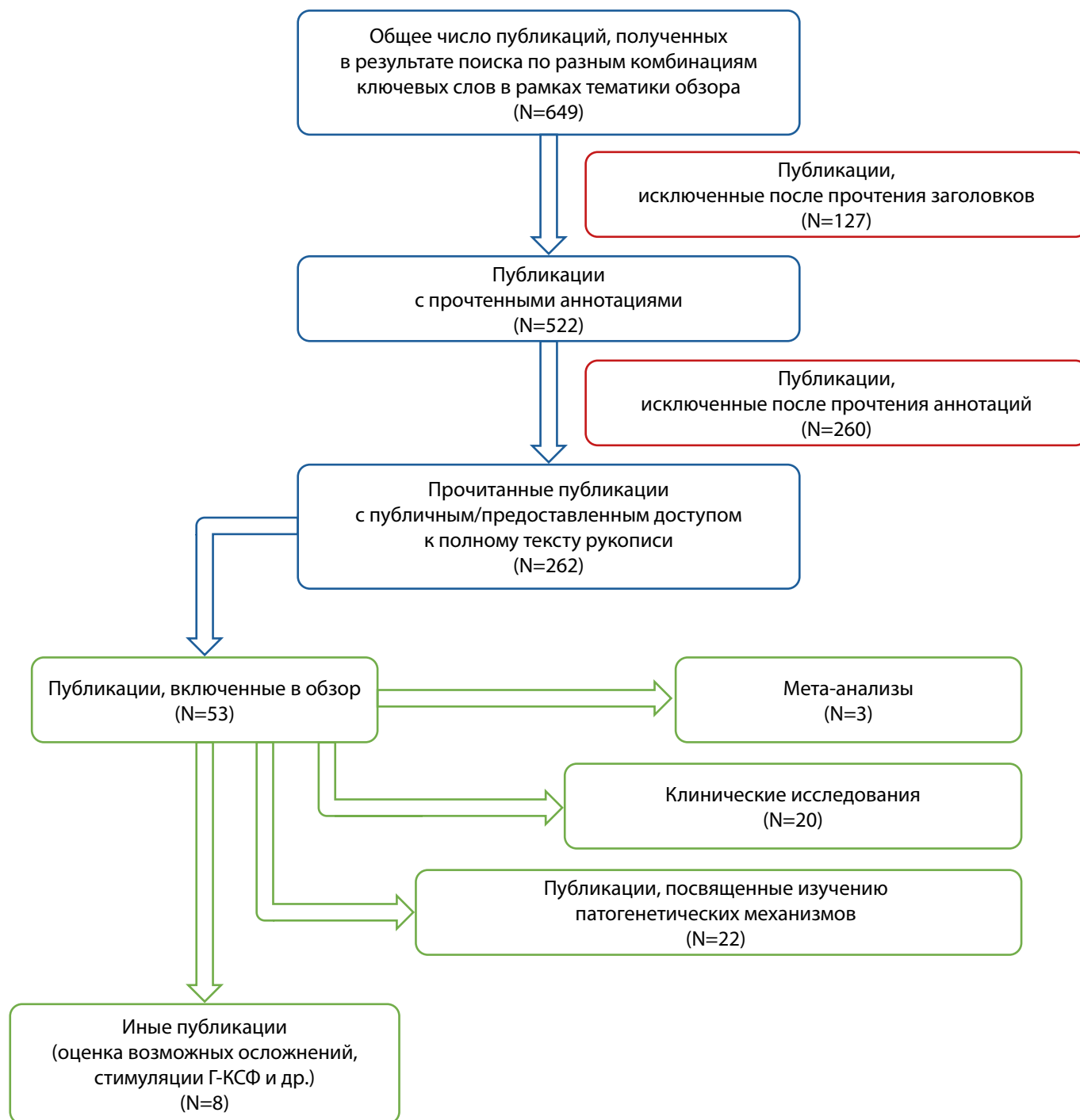


Рисунок 1. Алгоритм подбора публикаций при составлении обзора.

Концепция терапии с использованием МКПК основана на первостепенном значении этих клеток в модуляции и активации реакции на повреждение тканей и ишемию. Прямая имплантация МКПК в поврежденную/ишемизированную ткань позволяет увеличить скорость и интенсивность их действия. Аутологичная клеточная терапия МКПК способна одновременно воздействовать на два различных механизма регенерации тканей [20]:

1. Индуцировать ангиогенез с образованием коллатеральных сосудов;
2. Оказывать иммуномодулирующий эффект за счет поляризации воспалительных макрофагов фенотипа М1 в регенеративные макрофаги М2.

РОЛЬ МКПК В СТИМУЛЯЦИИ АНГИОГЕНЕЗА

МКПК оказывают свое действие посредством паракринного механизма, высвобождая цитокины, хемокины, факторы роста, липиды и внеклеточные везикулы, а также мРНК [21].

Биологические каскады, индуцированные МКПК, способствуют ангиогенезу и создают благоприятную локальную среду для адекватного замещения клеток и восстановления целостности тканей, в том числе за счет значительной модуляции регенеративной активности резидентных стволовых клеток и более линейно-коммитированных предшественников [22].

МКПК способствуют образованию новых кровеносных сосудов благодаря сложной взаимосвязи между секрецией проангиогенных медиаторов и модуляцией активности ЭК и ЭКП (например, хоминг) [23]. Иммунные клетки под влиянием сосудистых сигналов участвуют в регуляции этих процессов, и их поведение влияет на ремоделирование сосудов и рост тканей [24].

Хорошо известно, что ангиогенные моноциты/макрофаги, экспрессирующие рецептор Tie2 (Tie2+ моноциты), способствуют неоваскуляризации в ишемизированной конечности и их количество увеличивается у пациентов с КИНК [25].

Доклинические исследования наглядно продемонстрировали, что секретомы МКПК обладают значительной способностью к регенерации тканей и проангиогенными свойствами [25, 26].

В физиологических условиях гипоксия тканей под влиянием МКПК инициирует формирование новых сосудов. Под влиянием провоспалительных цитокинов и других факторов активируется экспрессия моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), необходимого для вторичной миграции мононуклеаров в очаг воспаления и максимальной стимуляции ангиогенеза [27].

Научные исследования последних лет свидетельствуют о том, что активация HIF-1 α (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа) может быть связана не только с гипоксией, но и с альтернативными механизмами [28]. Изменение метаболизма иммунных клеток или синтез провоспалительных медиаторов способны напрямую стимулировать активность HIF-1 α . При гипоксии под действием HIF-1 α усиливается дифференцировка Th17-клеток, вырабатывающих провоспалительный IL-17, который индуцирует экспрессию множественных защитных молекул в эпидермальных кератиноцитах, что способствует заживлению ран [28].

Vågesjö и соавт. впервые продемонстрировали, что макрофаги являются не только критически важными клетками в ангиогенезе и артериогенезе, но и регулируют кровоток в ишемизированной мышце посредством высвобождения оксида азота (NO), продуцируемого индуцибельной синтазой оксида азота (iNOS) [27]. Данные о роли макрофагов в улучшении регуляции кровотока и функциональном восстановлении ишемизированных тканей согласуются с результатами исследований других авторов. Gurevich и соавт. [29] с помощью конфокальной флуоресцентной микроскопии продемонстрировали, что макрофаги координируют рост и регрессию сосудов в ране, указывая на их важное значение в заживлении тканей [30].

Лимфоциты также играют синергическую роль в ангиогенезе. Регуляторные Т-клетки (Tregs) способствуют образованию новых сосудов у пациентов с СД путем стимуляции пролиферации ЭК и повышения экспрессии апелина в ЭК ишемизированных тканей [31].

Истощение лимфоцитов, нарушение поляризации макрофагов и ангиогенеза вызывают серьезные изменения в заживлении диабетических ран. Эти нарушения связаны с изменениями в иммунной системе, дисрегуляцией воспалительного ответа и нарушениями в процессах, критически важных для естественного заживления ран [32]. Кроме того, CD8+ Т-клетки, предположительно, участвуют в регенерации сосудов в процессе восстанов-

ления ишемизированных участков ткани. Эти клетки инфильтрируют очаг повреждения до миграции моноцитов (макрофагов), инициируют и регулируют процесс реваскуляризации тканей [33].

С точки зрения возможных микрососудистых осложнений терапии МКПК, по последним данным мировой литературы, в рамках пилотных исследований проводится оценка влияния данного лечения на течение диабетической ретинопатии (ДР), которая крайне часто встречается у пациентов с диабетическими язвами [34, 35]. Проведенные исследования подчеркивают, что МКПК могут являться не просто сторонними наблюдателями, а активными участниками развития и прогрессирования ДР за счет экспрессии провоспалительных цитокинов. Таким образом, в рамках будущих исследований терапии МКПК необходимо отслеживать динамику течения ДР в исследуемых группах. Важно отметить, что минимизация риска потенциального негативного влияния МКПК на течение ДР может быть реализована путем локального применения клеточного продукта в области раневого дефекта.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ МКПК (ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ С ФЕНОТИПОМ M1 В ФЕНОТИП M2)

Установлено, что хроническое воспаление характеризуется стойкой активацией макрофагов воспалительного фенотипа M1 — наиболее представленной группой клеток краев раны (до 80%) [36].

У больных СД макрофаги M1 вызывают повышенную и продолжительную, не разрешающуюся воспалительную фазу, обуславливая медленное заживление язв. Согласно данным исследований на человеке и животных, вследствие нарушения поляризации макрофагов M1 в хронических ранах нарушается их переход от воспалительного фенотипа к регенеративному, подобному M2 [37].

Интересно, что диабетические раны не только изначально демонстрируют избыток макрофагов M1, но и позже проявляют дефицит макрофагов M2 на стадии пролиферации [38]. Персистирующее воспаление и увеличение количества макрофагов M1 в диабетических язвах приводят к снижению пролиферации и миграции кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток, необходимых для заживления ран [39]. Wood и соавт. [40] наблюдали значительную задержку инфильтрации макрофагов в диабетических ранах из-за снижения экспрессии CCL2 (СС-хемокин лиганд 2), также известного как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), играющий ключевую роль в воспалительных реакциях, привлекая моноциты и другие иммунные клетки к месту повреждения или инфекции. Эти данные позволяют предположить, что восстановление правильной кинетики ответа макрофагов может быть актуальной стратегией для ускорения заживления. Иными словами, коррекция неадекватной реакции макрофагов в условиях хронического воспаления может быть эффективна для стимуляции эпителизации ран [18, 41, 42].

Подтверждением данного вывода служат результаты исследований, демонстрирующие ответную реакцию ран на повышение концентрации макрофагов M2

в тканях в виде повышения высвобождения противовоспалительных цитокинов, снижения медиаторов воспаления и роста факторов роста, необходимых для пролиферации, миграции и процесса регенерации [18, 43, 44].

В ретроспективном исследовании 367 пациентов с СД и КИНК было показано, что, несмотря на успешную реваскуляризацию, заживление раневых дефектов стоп происходило крайне медленно, занимая до 2 лет [45]. Это принципиально важное открытие прямо указывает на то, что одного лишь улучшения перфузии и нормализации оксигенации недостаточно для индукции регенерации тканей; необходимо учитывать другие задействованные биологические механизмы, такие как повышение уровня макрофагов M1 и снижение переключения поляризации на макрофаги M2. На этом основании Persiani и соавт. [46] впервые предположили, что клеточная терапия с использованием МКПК может представлять собой адъювантное лечение пациентов с СД и КИНК после реваскуляризации. Ряд исследований с применением методики иммуногистохимического анализа показал, что имплантация МКПК в незаживающие диабетические язвы стоп сопровождается поляризацией макрофагов от воспалительного фенотипа M1 к регенеративному фенотипу M2 [18, 22].

Было отмечено, что локальное применение клеточного продукта, полученного с помощью селективной фильтрации МКПК, индуцирует как ангиогенез, так и поляризацию макрофагов от фенотипа M1 к фенотипу M2 у пациентов с нейроишемическими язвами, способствуя их заживлению [47].

На сегодняшний день, согласно имеющимся данным, имплантация МКПК является единственной аутологичной клеточной терапией, сочетающей как ангиогенное действие, так и поляризацию макрофагов от M1 к M2 у пациентов с СД и КИНК. Этот сложный механизм действия может, по крайней мере частично, объяснить данные метаанализа Rigato и соавт. [48], которые показали, что МКПК, в отличие от других аутологичных клеточных препаратов, таких как моноклеарные клетки костного мозга или мезенхимальные стволовые клетки, были связаны со значительным снижением числа ампутаций и повышением выживаемости без ампутаций у пациентов с КИНК, не подлежащих прямой реваскуляризации. Более того, поляризация макрофагов является критически важным маркером контроля боли, так как после имплантации МКПК в раны наблюдалось уменьшение боли в конечности [49]. Макрофаги оказывают значительное влияние на модуляцию ноцицептивного сигнала путем перехода в фенотип M2 и снижения воспаления, способствуя заживлению тканей и облегчению болевой симптоматики, включая нейропатический компонент [50]. Макрофаги M2 секретируют такие биологически активные субстанции, как ИЛ-10, опиоиды и специализированные прорезольвирующие медиаторы (СПМ, SPMs), взаимодействующие с соответствующими рецепторами на ноцицептивных сенсорных нейронах [48]. Макрофаги M2 передают свои микроРНК и митохондрии ноцицептивным сенсорным нейронам через внеклеточные везикулы (Extracellular Vesicles, EVs) [51].

В последних исследованиях все больше внимания уделяется возможности использования специфических свойств макрофагов M2 в ране с целью эффективного уменьшения боли [48].

ПРЕИМУЩЕСТВО ЛЕЧЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫМИ МКПК В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ ВИДАМИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД И КИНК

До недавнего времени исследования, посвященные клеточной терапии у неоперабельных больных с КИНК, фокусировались на применении стволовых клеток. В последние годы ряд исследований подчеркнул влияние местного иммунитета на функцию стволовых клеток. Моноциты/макрофаги и лимфоциты считаются ключевыми участниками процессов восстановления тканей. Сдвиг парадигмы от клеточной терапии на основе стволовых клеток к терапии с применением иммунных клеток теперь хорошо известен как «иммуноцентрическая революция» [18, 52]. Репрезентативное исследование, опубликованное в журнале *Nature*, продемонстрировало, что терапия стволовыми клетками улучшает функцию сердца не столько за счет генерации новых кардиомиоцитов, сколько за счет активации макрофагов и индукции иммунного ответа [53]. Исследование предполагает, что терапевтический эффект, скорее всего, связан с локальной и острой воспалительной реакцией, а не с присущей самим стволовым клеткам регенеративной способностью, что подчеркивает ключевую роль иммуномодуляции в механизмах восстановления тканей [53].

Совокупное воздействие окислительного стресса, воспаления, аномального уровня цитокинов и других факторов, вызванное гипергликемией у пациентов с СД, может привести к негативным изменениям в качестве и количестве резидентных тканеспецифичных стволовых клеток, что влечет за собой снижение способности к восстановлению и регенерации тканей, ускоряя развитие осложнений заболевания. Появляется все больше данных, свидетельствующих о значительном уменьшении популяции стволовых клеток как в костном мозге [54], так и в жировой ткани [55]. Отмечено снижение ангиогенного потенциала мезенхимальных стволовых клеток (МСК), выделенных из жировой ткани пациентов с СД и КИНК, в сравнении с контрольной группой больных с КИНК без нарушения углеводного обмена [56]. В относительно недавнем исследовании была продемонстрирована способность секретомов эндотелиальных клеток пупочной вены человека нейтрализовать патологическое воздействие высоких концентраций глюкозы на МСК жировой ткани, тем самым повышая их способность участвовать в ангиогенезе и заживлении ран [57]. В 2010 году Cramer и соавт. [58] впервые сравнили МСК жировой ткани, полученные от больных СД и здоровых доноров, в отношении метаболизма глюкозы, клеточной репликации, апоптоза и потенциала дифференцировки, заключив, что гипергликемия значительно снижает пролиферативную способность МСК жировой ткани диабетических доноров. В целом, эти результаты указывают на то, что нарушение функции МСК жировой ткани, как одного из важных источников тканеспецифических стволовых клеток, может быть причиной осложнений СД [58]. Результаты исследования Navarro и соавт. [59] предполагают, что моноциты, находящиеся в жировой ткани (клетки SVF CD14+), являются критически важной популяцией, способствующей васкуляризации тканей, поскольку они более эффективно индуцируют ангиогенез, чем стволовые клетки стромально-васкулярной фракции жировой ткани.

Таблица 1. Сравнение схем лечения в обозреваемых исследованиях

Исследование	Место введения МКПК	Кратность введения МКПК	Интервалы между введениями МКПК
De Angelis и соавт., 2015 [66]	В область раневого дефекта, а также в/м ниже колена вдоль соответствующей сосудистой оси	3 введения	45 дней
Persiani и соавт., 2018 [46]	В область раневого дефекта, а также в/м ниже колена вдоль соответствующей сосудистой оси (передняя и задняя большеберцовые артерии)	3 введения	30 дней
Scatena и соавт., 2021 [67]	В область раневого дефекта, а также в/м ниже колена вдоль соответствующей сосудистой оси	3 введения	30–45 дней
Panunzi и соавт., 2022 [68]	В область раневого дефекта, а также в/м ниже колена вдоль соответствующей сосудистой оси	до 3 введений	45 дней
Ragghianti и соавт., 2023 [69]	В область раневого дефекта, а также в/м ниже колена вдоль соответствующей сосудистой оси (передняя и задняя большеберцовые артерии)	3 введения	30 дней
Meloni и соавт., 2023; 2025 [70, 71]	В/м в область анатомической локализации окклюзированной артерии, связанной с раной, и ее коллатеральных сосудов	3 введения	21–42 дня

Примечание. МКПК - мононуклеарные клетки периферической крови.

Кроме того, в том же исследовании посредством количественного анализа ангиогенеза было показано, что спустя 14 дней после имплантации клеток неоваскуляризация, вызванная резидентными моноцитами жировой ткани SVF CD14+ или моноцитами периферической крови, была в 2 или 3,5 раза выше, чем ангиогенез, наблюдаемый при имплантации стволовых клеток жирового происхождения [59]. Несколько лет спустя, Cai и соавт. [60] наблюдали, что истощение макрофагов в жировой ткани приводило к неэффективному ангиогенезу, снижению рекрутирования стволовых клеток и нарушению их функций, в то время как повышенное количество макрофагов обеспечивало лучший ангиогенез и выживаемость, предполагая, что макрофаги выделяют секретируемые ангиогенные факторы и влияют на инфильтрацию стволовых клеток крови, имеющих решающее значение для ревазуляризации тканей. В последующие годы более поздние работы подтвердили, что воспаление значительно снижает регенеративную способность мезенхимальных стволовых клеток [55, 61]. Это наблюдение может, по крайней мере, отчасти объяснить отрицательные результаты рандомизированных исследований, посвященных терапии неоперабельных больных СД и КИНК с использованием гемопоэтических стволовых клеток в отношении больших ампутаций [62]. Метаанализ Rigato и соавт. [48] подтвердил эти данные, демонстрируя, что клеточная терапия с использованием МКПК, в отличие от мононуклеарных или мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, была связана со значительным повышением выживаемости без ампутаций и снижением частоты ампутаций. Считается, что гемопоэтические стволовые клетки CD34+ у пациентов с СД повреждены, в то время как МКПК менее подвержены патологическим изменениям [63, 64]. Метаанализ Rehak и соавт. [65], анализирующий результаты обсервационных исследований по применению МКПК, показал выраженный ангиогенный и ранозаживляющий эффект данного лечения, с достижением клинически сопоставимых исходов у пациентов с СД и КИНК.

Сравнительные данные по схемам лечения пациентов аутологичными МКПК в упомянутых исследованиях представлены в таблице 1 [46, 66–71].

Примечательно, что десять рандомизированных исследований, оценивающих эффективность МКПК, мобилизованных с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF, Г-КСФ) у неоперабельных пациентов с КИНК, продемонстрировали положительные результаты между наивными и мобилизованными МКПК в отношении ампутаций конечностей, выживаемости без ампутаций, скорости заживления ран, повышения чрескожного насыщения кислорода ($TcPO_2$) и уменьшения боли [65]. Показатель заживления язв после терапии МКПК у пациентов с СД и КИНК составил 62%, что является многообещающим результатом в сравнении с недавним исследованием Hendri и соавт. [72], в котором у аналогичных больных без ревазуляризации вероятность заживления составила 26,1%. В этом же исследовании сообщается о 78,3% вероятности эпителизации язв после успешной ревазуляризации. В долгосрочном сравнительном исследовании 510 пациентов с диабетическими язвами стоп, среди которых 89,4% прошли эндоваскулярное лечение, а у 10,6% кровотоков не восстанавливали, Uccioli и соавт. [5] сообщили о сопоставимом показателе заживления в группе с ревазуляризацией — 62,3% по сравнению с 62%, полученными при использовании имплантатов МКПК, в то время как показатель заживления в группе без ревазуляризации составил лишь 48,1%. Объективные данные разрешения ишемии конечности подтверждались также множественным развитием коллатеральных сосудов стоп при выполнении контрольной рентгенконтрастной ангиографии.

Оценка клинических исходов шести различных исследований МКПК [46, 66–70] показала, что у пациентов с СД и КИНК после терапии аутологичными свежими МКПК ежегодная частота ампутаций в среднем составила 15,7%. В исследовании Scatena и соавт. [67] в контрольной груп-

пе пациентов с КИНК на стандартной консервативной терапии летальные случаи отмечены в 80% спустя 2 года наблюдения, в то время как в группе МКПК смертность снизилась до 20% за этот же период времени, а в исследовании Rehak и соавт. в среднем составила 22,2%, а уровень смертности через год — 18,8% [65]. Никаких побочных эффектов терапии МКПК в известных исследованиях зарегистрировано не было. Важно отметить, что использование МКПК, приготовленных *ex tempore* из небольшого объема нативной крови с помощью простой замкнутой системы фильтрации, логистически и технически проще, чем сбор мононуклеарной фракции с помощью клеточных сепараторов, что повышает доступность этой модальности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на отсутствие законченных рандомизированных исследований, имеющиеся на сегодняшний день данные по использованию аутологичных, свежих и не подвергавшихся обработке МКПК в лечении пациентов с СД и КИНК могут рассматриваться как убедительное доказательство целесообразности их применения, основанное на данных реальной клинической практики. Дальнейшие исследования должны более ясно показать, нужна ли модификация клеточного состава и свойств МКПК с помощью Г-КСФ или других факторов (например, плериксафора) или сходные лечебные эффекты могут быть достигнуты при использовании неманипулированных мононуклеа-

ров, полученных из нативной крови пациентов. Следует внимательно оценивать также возможное влияние МКПК на состояние глазного дна у пациентов с СД и другие неблагоприятные исходы данного лечения. Кроме того, смена лечебной парадигмы с «терапии отчаяния» на «упреждающую терапию» способна существенно повысить эффективность применения МКПК у пациентов с СД и КИНК, имеющих высокий риск неудачи реваскуляризации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Бондаренко О.Н. — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Чуган Г.С. — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание текста рукописи, подготовка рисунков и таблиц; Ярославцева М.В. — анализ полученного материала, редактирование текста рукописи; Егорова Д.Н. — анализ полученного материала, редактирование текста рукописи; Галстян Г.Р. — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи; Масчан А.А. — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes — a review. *Diabet Med*. 2010;27(1):4–14. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02866.x>
- Reiber GE, Ledoux WR. Epidemiology of diabetic foot ulcers and amputations: evidence for prevention. In: Williams R, Herman W, Kinmonth AL, Wareham NJ, eds. *The Evidence Base for Diabetes Care*. John Wiley & Sons, Ltd.; 2002:641–665. doi: <https://doi.org/10.1002/0470846585.ch28>
- Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;69(6S):3S–12S.e40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.016>
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45(suppl S):S5–S67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Uccioli L, Gandini R, Giurato L, et al. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care*. 2010;33(5):977–982. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-0831>
- Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AES. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2008;47(5):975–981. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.01.005>
- Meloni M, Morosetti D, Giurato L, et al. Foot Revascularization Avoids Major Amputation in Persons with Diabetes and Ischaemic Foot Ulcers. *J Clin Med*. 2021;10(17):3977. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10173977>
- Meloni M, Izzo V, Giurato L, et al. Recurrence of Critical Limb Ischemia After Endovascular Intervention in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018;7(6):171–176. doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0778>
- Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, et al. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. *Circulation*. 2020;142(1):40–48. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048>
- Giurato L, Panunzi A, Meloni M, et al. Risk Factors for Ulcer Recurrence in Diabetic Patients Managed by an Integrated Foot Care Protocol. *Int J Low Extrem Wounds*. 2026;25(1):123–129. doi: <https://doi.org/10.1177/15347346231191583>
- Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res*. 2020;13(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00383-2>
- Вавилов В.Н., Зарицкий А.Ю., Полынцев Д.Г., и др. Эффективность мезенхимных стромальных клеток при лечении больных с критической ишемией нижних конечностей // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 41–49. [Vavilov VN, Zaritsky AYU, Polyntsev DG, et al. Efficiency of mesenchymal stromal cells (MSCs) in the treatment of patients with critical limb-threatening ischemia. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2021;20(1):41–49. (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-1-41-49>
- Krasilnikova OA, Baranovskii DS, Lyundup AV, et al. Stem and Somatic Cell Monotherapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Review of Clinical Studies and Mechanisms of Action. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18(6):1974–1985. doi: <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10379-z>
- Чуган Г.С., Ляндуп А.В., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р. Применение клеточных препаратов для лечения критической ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — № 4. — С. 4–14. [Chugan GS, Lyundup AV, Bondarenko ON, Galstyan GR. The application of cell products for the treatment of critical limb ischemia in patients with diabetes mellitus: a review of the literature. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):4–14. (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13481>
- Torbica T, Wicks K, Umehara T, et al. Chronic Inflammation in Response to Injury: Retention of Myeloid Cells in Injured Tissue Is Driven by Myeloid Cell Intrinsic Factors. *J Invest Dermatol*. 2019;139(7):1583–1592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.030>

16. Zhao R, Liang H, Clarke E, et al. Inflammation in Chronic Wounds. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2085. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>
17. Davis FM, Kimball A, Boniakowski A, Gallagher K. Dysfunctional Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: New Crossroads. *Curr Diab Rep*. 2018;18(1):2. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0970-z>
18. Rehak L, Giurato L, Meloni M, et al. The Immune-Centric Revolution in the Diabetic Foot: Monocytes and Lymphocytes Role in Wound Healing and Tissue Regeneration-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;11(3):889. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11030889>
19. Di Vieste G, Formenti I, Lodigiani S, et al. Use of autologous peripheral blood mononuclear cells in a case of diabetic foot. *The Journal of AMD*. 2019;22(4):230–233. doi: <https://doi.org/10.36171/jamd.19.22.4.07>
20. Troisi N, D'Oria M, Fernandes E, et al. International Union of Angiology Position Statement on no-option chronic limb threatening ischemia. *Int Angiol*. 2022;41(5):382–404. doi: <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.22.04933-1>
21. Simader E, Beer L, Laggner M, et al. Tissue-regenerative potential of the secretome of γ -irradiated peripheral blood mononuclear cells is mediated via TNFRSF1B-induced necroptosis. *Cell Death Dis*. 2019;10(10):729. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1974-6>
22. Zarubova J, Hasani-Sadrabadi MM, Ardehali R, Li S. Immunoengineering strategies to enhance vascularization and tissue regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;184:114233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114233>
23. Du Cheyne C, Tay H, De Spiegelaere W. The complex TIE between macrophages and angiogenesis. *Anat Histol Embryol*. 2020;49(5):585–596. doi: <https://doi.org/10.1111/ahe.12518>
24. Salybekov AA, Hassanpour M, Kobayashi S, Asahara T. Therapeutic application of regeneration-associated cells: a novel source of regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):191. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03428-y>
25. Copic D, Direder M, Schossleitner K, et al. Paracrine Factors of Stressed Peripheral Blood Mononuclear Cells Activate Proangiogenic and Anti-Proteolytic Processes in Whole Blood Cells and Protect the Endothelial Barrier. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1600. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081600>
26. Vorstandlechner V, Copic D, Klas K, et al. The Secretome of Irradiated Peripheral Mononuclear Cells Attenuates Hypertrophic Skin Scarring. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1065. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041065>
27. Vågesjö E, Parv K, Ahl D, et al. Perivascular Macrophages Regulate Blood Flow Following Tissue Damage. *Circ Res*. 2021;128(11):1694–1707. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318380>
28. Konieczny P, Xing Y, Sidhu I, et al. Interleukin-17 governs hypoxic adaptation of injured epithelium. *Science*. 2022;377(6602):eabg9302. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abg9302>
29. Gurevich DB, Severn CE, Twomey C, et al. Live imaging of wound angiogenesis reveals macrophage orchestrated vessel sprouting and regression. *EMBO J*. 2018;37(13):e97786. doi: <https://doi.org/10.15252/embj.201797786>
30. Martin P, Gurevich DB. Macrophage regulation of angiogenesis in health and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;119:101–110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.06.010>
31. Lužnik Z, Anchouche S, Dana R, Yin J. Regulatory T Cells in Angiogenesis. *J Immunol*. 2020;205(10):2557–2565. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000574>
32. Kimball A, Schaller M, Joshi A, et al. Ly6CHI Blood Monocyte/Macrophage Drive Chronic Inflammation and Impair Wound Healing in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(5):1102–1114. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310703>
33. Liang C, Yang KY, Chan VW, et al. CD8+ T-cell plasticity regulates vascular regeneration in type-2 diabetes. *Theranostics*. 2020;10(9):4217–4232. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.40663>
34. Obasanmi G, Lois N, Armstrong D, et al. Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Type 1 Diabetes and Diabetic Retinopathy Produce Higher Levels of IL-17A, IL-10 and IL-6 and Lower Levels of IFN- γ —A Pilot Study. *Cells*. 2023;12(3):467. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12030467>
35. Liao D, Fan W, Li N, et al. A single cell atlas of circulating immune cells involved in diabetic retinopathy. *iScience*. 2024;27(2):109003. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109003>
36. Petroff A. Inflammation-Associated Wound Healing through a Monocytic Lens. In: Kumar V, ed. *Macrophages - Celebrating 140 Years of Discovery*. IntechOpen; 2022. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.102645>
37. Stachura A, Khanna I, Krysiak P, et al. Wound Healing Impairment in Type 2 Diabetes Model of Leptin-Deficient Mice—A Mechanistic Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8621. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158621>
38. Theocharidis G, Sumpio B, Wang E, et al. Use of Serum Protein Measurements as Biomarkers that Can Predict the Outcome of Diabetic Foot Ulceration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2024;13(9):426–434. doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2023.0126>
39. Khanna S, Biswas S, Shang Y, et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One*. 2010;5(3):e9539. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009539>
40. Wood S, Jayaraman V, Huelsmann EJ, et al. Pro-inflammatory chemokine CCL2 (MCP-1) promotes healing in diabetic wounds by restoring the macrophage response. *PLoS One*. 2014;9(3):e91574. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091574>
41. Wu X, He W, Mu X, et al. Macrophage polarization in diabetic wound healing. *Burns Trauma*. 2022;10:tkac051. doi: <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac051>
42. Zheng H, Cheng X, Jin L, et al. Recent advances in strategies to target the behavior of macrophages in wound healing. *Biomed Pharmacother*. 2023;165:115199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115199>
43. Cai Y, Chen K, Liu C, Qu X. Harnessing strategies for enhancing diabetic wound healing from the perspective of spatial inflammation patterns. *Bioact Mater*. 2023;28:243–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.04.019>
44. Zamboni M, Pedriali M, Ferretto L, et al. PBMNCs Treatment in Critical Limb Ischemia and Candidate Biomarkers of Efficacy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1137. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051137>
45. Lehalle B, Jan P, Stoltz JF. Diabetic patients on Rutherford's stage 5 is the best indication of stem cell therapy in peripheral artery disease: a retrospective study on 367 patients. *Journal of Cellular Immunotherapy*. 2018;4(1):18–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocit.2018.09.005>
46. Persiani F, Paolini A, Camilli D, et al. Peripheral Blood Mononuclear Cells Therapy for Treatment of Lower Limb Ischemia in Diabetic Patients: A Single-Center Experience. *Ann Vasc Surg*. 2018;53:190–196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.05.036>
47. Di Pardo A, Cappello E, Pepe G, et al. Infusion of autologous-peripheral blood mononuclear cells: a new approach for limb salvage in patients with diabetes. In: *Proceedings of the 7th International Diabetic Foot Congress Abu Dhabi*; December 4–8, 2017; Abu Dhabi, United Arab Emirates. IFD Congress; 2017.
48. Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous Cell Therapy for Peripheral Arterial Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Nonrandomized, and Noncontrolled Studies. *Circ Res*. 2017;120(8):1326–1340. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309045>
49. Zhao W, Ma L, Deng D, et al. M2 macrophage polarization: a potential target in pain relief. *Front Immunol*. 2023;14:1243149. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1243149>
50. Domoto R, Sekiguchi F, Tsubota M, Kawabata A. Macrophage as a Peripheral Pain Regulator. *Cells*. 2021;10(8):1881. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10081881>
51. van der Vlist M, Raoof R, Willemsen HJLM, et al. Macrophages transfer mitochondria to sensory neurons to resolve inflammatory pain. *Neuron*. 2022;110(4):613–626.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.11.020>
52. Bonanni M, Rehak L, Massaro G, et al. Autologous Immune Cell-Based Regenerative Therapies to Treat Vasculogenic Erectile Dysfunction: Is the Immuno-Centric Revolution Ready for the Prime Time? *Biomedicines*. 2022;10(5):1091. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051091>
53. Ferrari I, Vagnozzi RJ. Mechanisms and strategies for a therapeutic cardiac immune response. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;158:82–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2021.05.013>
54. Magenta A, Florio MC, Ruggeri M, Furguele S. Autologous cell therapy in diabetes-associated critical limb ischemia: From basic studies to clinical outcomes (Review). *Int J Mol Med*. 2021;48(3):173. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5006>
55. Meechem MB, Jadli AS, Patel VB. Uncovering the link between diabetes and cardiovascular diseases: insights from adipose-derived stem cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 2024;102(4):229–241. doi: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2023-0282>

56. Kočí Z, Turnovcová K, Dubský M, et al. Characterization of human adipose tissue-derived stromal cells isolated from diabetic patient's distal limbs with critical ischemia. *Cell Biochem Funct.* 2014;32(7):597–604. doi: <https://doi.org/10.1002/cbf.3056>
57. Fromer MW, Chang S, Hagaman ALR, et al. The endothelial cell secretome as a novel treatment to prime adipose-derived stem cells for improved wound healing in diabetes. *J Vasc Surg.* 2018;68(1):234–244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.05.094>
58. Cramer C, Freisinger E, Jones RK, et al. Persistent high glucose concentrations alter the regenerative potential of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2010;19(12):1875–1884. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2010.0009>
59. Navarro A, Marín S, Riol N, et al. Human adipose tissue-resident monocytes exhibit an endothelial-like phenotype and display angiogenic properties. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5(2):50. doi: <https://doi.org/10.1186/scrt438>
60. Cai J, Feng J, Liu K, et al. Early Macrophage Infiltration Improves Fat Graft Survival by Inducing Angiogenesis and Hematopoietic Stem Cell Recruitment. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(2):376–386. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004028>
61. Monami M, Scatena A, Miranda C, et al. Development of the Italian clinical practice guidelines for the treatment of diabetic foot syndrome: design and methodological aspects. *Acta Diabetol.* 2023;60(11):1449–1469. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02150-8>
62. Dubský M, Husáková J, Bem R, et al. Comparison of the impact of autologous cell therapy and conservative standard treatment on tissue oxygen supply and course of the diabetic foot in patients with chronic limb-threatening ischemia: A randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:888809. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.888809>
63. Leung OM, Li J, Li X, et al. Regulatory T Cells Promote Apelin-Mediated Sprouting Angiogenesis in Type 2 Diabetes. *Cell Rep.* 2018;24(6):1610–1626. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.019>
64. Jarajapu YP, Hazra S, Segal M, et al. Vasoreparative dysfunction of CD34+ cells in diabetic individuals involves hypoxic desensitization and impaired autocrine/paracrine mechanisms. *PLoS One.* 2014;9(4):e93965. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093965>
65. Rehak L, Giurato L, Monami M, et al. The Immune-Centric Revolution Translated into Clinical Application: Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMNC) Therapy in Diabetic Patients with No-Option Critical Limb-Threatening Ischemia (NO-CLTI)-Rationale and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med.* 2024;13(23):7230. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13237230>
66. De Angelis B, Gentile P, Orlandi F, et al. Limb rescue: a new autologous-peripheral blood mononuclear cells technology in critical limb ischemia and chronic ulcers. *Tissue Eng Part C Methods.* 2015;21(5):423–435. doi: <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2014.0245>
67. Scatena A, Petrucci P, Maioli F, et al. Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells for Limb Salvage in Diabetic Foot Patients with No-Option Critical Limb Ischemia. *J Clin Med.* 2021;10(10):2213. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10102213>
68. Panunzi A, Madotto F, Sangalli E, et al. Results of a prospective observational study of autologous peripheral blood mononuclear cell therapy for no-option critical limb-threatening ischemia and severe diabetic foot ulcers. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):196. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01629-y>
69. Ragghianti B, Berardi BM, Mannucci E, Monami M. Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Small Artery Disease and Diabetic Foot Ulcers: Efficacy, Safety, and Economic Evaluation. *J Clin Med.* 2023;12(12):4148. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12124148>
70. Meloni M, Giurato L, Andreadi A, et al. Peripheral Blood Mononuclear Cells: A New Frontier in the Management of Patients with Diabetes and No-Option Critical Limb Ischaemia. *J Clin Med.* 2023;12(19):6123. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12196123>
71. Meloni M, Bellizzi E, Uccioli L, et al. Predictive factors of major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated by peripheral blood mononuclear cells. *Acta Diabetol.* 2025;62(11):1907–1913. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-025-02522-2>
72. Hendri, Suhartono R, Kekalih A, et al. Healing rate comparison of revascularized and non-revascularized diabetic foot ulcers with peripheral arterial disease. *Surg Open Sci.* 2023;16:235–241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2023.11.008>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чуган Глеб Сергеевич [Gleb S. Chugan, MD];** адрес: Россия, 117292, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7476-0318>; eLibrary SPIN: 4672-8732; e-mail: dkice@mail.ru

Бондаренко Ольга Николаевна, к.м.н. [Olga N. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-6155>; eLibrary SPIN: 1393-1018; e-mail: olgafoot@mail.ru

Ярославцева Марианна Викторовна, к.м.н. [Marianna V. Yaroslavceva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-9788>; eLibrary SPIN: 9636-2614; e-mail: mariannaya79@mail.ru

Егорова Дарья Никитична, к.м.н., с.н.с. [Daria N. Egorova, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5031-7183>; eLibrary SPIN: 8687-0470; e-mail: egoorovadasha@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Scopus Author ID: 6701438348; WoS ResearcherID: B-5925-2017; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Масчан Алексей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Alexey A. Maschan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>; WoS ResearcherID: A-4792-2019; eLibrary SPIN: 4505-2346; e-mail: amaschan@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондаренко О.Н., Чуган Г.С., Ярославцева М.В., Егорова Д.Н., Галстян Г.Р., Масчан А.А. Потенциал мононуклеарных клеток периферической крови в лечении пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей с ограниченным эффектом или отсутствием возможности прямой реваскуляризации // *Сахарный диабет.* — 2026. — Т. 29. — №4. — С. 410–418. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13466>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondarenko ON, Chugan GS, Yaroslavceva MV, Egorova DN, Galstyan GR, Maschan AA. The potential of peripheral blood mononuclear cells in the treatment of patients with diabetes mellitus and critical lower limb ischemia with limited or no possibility of direct revascularization. *Diabetes Mellitus.* 2026;29(4):410–418. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13466>