

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-005.4
DOI:10.23888/НМЖ20171110-123

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АНГИОГЕНЕЗА
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

М.О. МАВЛИКЕЕВ¹, А.А. ТИТОВА¹, Д.О. ГУДЗ², Р.В. ДЕЕВ^{1,3,4}

Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, 18, 420008,
г. Казань, Российская Федерация (1)

Казанский государственный медицинский университет, ул. Бутлерова, 49, 420012,
г. Казань, Российская Федерация (2)

ПАО «Институт стволовых клеток человека», Олимпийский проспект, 18/1, 129110,
г. Москва, Российская Федерация (3)

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация (4)

Концепция трансляционной медицины предполагает скорейшее внедрение достижений фундаментальной науки в клиническую практику для решения актуальных проблем медицины. Одной из областей, в которой данная концепция находит свое применение, является регенеративная медицина, включающая в себя генные и клеточные технологии. Последние годы связаны с ростом интереса к терапевтическому ангиогенезу – методу стимуляции роста кровеносных сосудов с применением генно-клеточных подходов. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты на стадии доклинических исследований, генно-клеточные препараты показали свою ограниченную эффективность в клинике. Это может быть связано с недостаточной изученностью процессов ангиогенеза у человека.

В то же время противоречивые результаты клинических испытаний генно-клеточных проангиогенных препаратов для лечения заболеваний периферических артерий и ишемической болезни сердца могут быть связаны с неподходящим выбором диагностических средств для оценки терапевтического ангиогенеза.

Целью данного обзора является описание преимуществ и недостатков различных клинических методов исследования формирования микрососудистого русла – как традиционных и общепринятых (определение лодыжечно-плечевого индекса, сегментарное измерение артериального давления, дуплексное ультразвуковое исследование, ангиография, измерение транскутанного напряжения кислорода), так и инновационных (ангиография с индоцианином зеленым, гиперспектральный имейджинг, лазерная доплеровская флоуметрия, применение сочетания ОФЭКТ и МРТ, методы молекулярной визуализации ангиогенеза) – для дальнейшего анализа возможности их применения для оценки эффективности применяемой ангиогенной (антиангиогенной) терапии.

Внедрение новых неинвазивных методов мониторинга биологических процессов, происходящих в ишемизированных тканях, в том числе под влиянием проангиогенной терапии, в клиническую практику позволит добиться более ранней диаг-

ностики и прогнозирования исхода сердечно-сосудистых заболеваний, а также обнаружить новые терапевтические подходы для их полного излечения.

Ключевые слова: терапевтический ангиогенез, оценка ангиогенеза, микрососудистое русло.

MODERN METHODS FOR ANGIOGENESIS ASSESSMENT IN CLINICAL PRACTICE

M.O. MAVLIKEEV¹, A.A. TITOVA¹, D.O. GUDZ², R.V. DEEV^{1,3,4}

Kazan (Volga region) Federal University, Kremlevskaya str., 18, 420008, Kazan, Russian Federation (1)

Kazan State Medical University, Butlerovstr., 49, 420012, Kazan, Russian Federation (2)

Human Stem Cells Institute, Olimpiysky prospect, 18/1, 129110, Moscow, Russian Federation (3)

Ryazan State Medical University, Vysokovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation (4)

The concept of translational medicine implies early introduction of achievements of basic science into clinical practice for solving urgent problems of medicine. One area in which this concept finds its application is regenerative medicine including the gene and cell technologies. In recent years the growing interest was linked to the therapeutic angiogenesis – the method of stimulating the growth of blood vessels with the use of gene-cell approaches. However, despite the promising results in preclinical research, gene and cell drugs have shown limited effectiveness in clinical practice. This may be due to insufficient knowledge of the angiogenesis processes in humans.

In the same time diverting results of clinical trials of gene-cell based drugs for treatment of peripheral arterial diseases and ischemic heart disease may be linked to inappropriate selection of diagnostic tools for therapeutic angiogenesis evaluation.

The aim of the review is to describe advantages and disadvantages of the clinical methods to assess the formation of microvascular bed – traditional and conventional (ankle-brachial index assessment, segmental blood pressure measurement, duplex ultrasonography, angiography, transcutaneous oxygen pressure measurement), as well as innovative (angiography with indocyanine green, hyper spectral imaging, laser Doppler flowmetry, hybrid SPECT/MRI systems, molecular angiogenesis visualization methods) – for further analysis of the effectiveness of the applied angiogenic (anti-angiogenesis) therapy.

Implementation of novel non-invasive methods for monitoring of molecular processes in ischemic tissues including effects of proangiogenic therapy into clinical practice allows early diagnostics and outcome prognostics of cardiovascular diseases and to find new therapeutic approaches for their healing.

Keywords: therapeutic angiogenesis, angiogenesis evaluation, microvascular bed.

Наряду с оценкой ангиогенеза *in vitro* и *in vivo* с исследовательскими целями значительный интерес представляет изучение процесса ангиогенеза и ангиогенеза у пациентов, страдающих хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей и ишемиче-

ской болезнью сердца. Интерес к клиническим методам оценки формирования микрососудистого русла связан с внедрением в практику новых терапевтических средств – индукторов ангиогенеза, в частности препаратов на основе генетических конструкций, несущих гены-факторы рос-

та сосудов, а также антиангиогенных препаратов, призванных блокировать рост сосудов злокачественных новообразований. Развитие подобных методов позволит не только отбирать пациентов, которые с большей вероятностью ответят на лечение, оценить эффективность применяемой ангиогенной (антиангиогенной) терапии, модулировать ее, но и получить более детальную информацию о молекулярных и клеточных событиях и пространственно-временных закономерностях ангиогенеза.

Основными следствиями ангиогенеза является восстановление кровотока и оксигенации, поэтому ангиогенез может быть изучен *in vivo* косвенно, с помощью оценки изменения таких физиологических показателей, как региональная перфузия, функция и метаболизм ишемизированной ткани. Кроме того, все больший интерес вызывают неинвазивные методы прямой оценки событий, происходящих в ходе ангиогенеза, включая локальную пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также участие в ангиогенезе макрофагов и клеток-предшественниц.

Традиционные методы оценки кровотока в клинической практике

На сегодняшний день диагностику и оценку динамики заболеваний периферических артерий (ЗПА) невозможно представить без современных неинвазивных и инвазивных процедур (определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), сегментарное измерение артериального давления (АД), дуплексного ультразвукового исследования, ангиографии и т.д.). Перечисленные методы отличаются различной диагностической ценностью, наличием определенных преимуществ и недостатков, а также классом рекомендаций и уровнем доказательности. Указанная информация систематизирована в Национальных рекомендациях по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (2010) [1], рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской Кардиологической Ассоциацией по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий [2], TASCII [3].

ЛПИ является общепринятым методом постановки диагноза, оценки прогноза и эффективности лечения ЗПА [1]. Однако, наш опыт позволяет усомниться в эффективности использования ЛПИ для оценки терапевтического ангиогенеза. В проведенном нами исследовании [4] у пациентов с ЗПА на сроке 6 мес. после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови мы наблюдали значительный рост значения ЛПИ (с 0,59 до 0,68) с последующей стабилизацией и возвратом значения ЛПИ на сроке 5 лет после ауто-трансплантации. При этом вплоть до конечного срока наблюдения мы наблюдали отчетливую тенденцию к улучшению кровотока в конечности, что выражалось в приросте дистанции безболевого ходьбы (ДБХ) и снижению времени восстановления ЛПИ после нагрузки. В другом исследовании [5], посвященном генной терапии пациентов с ЗПА, на фоне значительных результатов прироста ДБХ в группе пациентов, получавших терапию препаратом rCMV-VEGF165 (390±21 м на сроке 3 года по сравнению с исходными 99,5±11 м), и снижения ДБХ в контрольной группе, не было достоверных различий ЛПИ между экспериментальной и контрольными группами. По нашему мнению, это связано с тем, что терапевтический эффект при клеточной терапии ЗПА связан прежде всего с развитием новообразованных капилляров [6], что приводит к возрастанию емкости периферического капиллярного русла и снижению ЛПИ.

Измерение транскутанного напряжения кислорода ($TcPO_2$) обеспечивает информацию об оксигенации кожи и локальной перфузии тканей. Так, измерение $TcPO_2$ позволяет определиться с уровнем ампутации при критической ишемии нижней конечности [7], установлена обратная корреляция между значением $TcPO_2$ и риском реампутаций [8]. При использовании метода возможно получение переменных результатов при наличии гиперемии, отека в результате воспаления. По данным Р.В. Деева с соавт. [5] генная терапия rCMV-

VEGF165 приводит к увеличению $TcPO_2$ в среднем на 10% в течение первого года с дальнейшей стабилизацией показателя, не достигая при этом статистически значимой разницы с контрольной группой. Данный факт свидетельствует о потенциале измерения $TcPO_2$ для оценки ангиогенеза в клинической практике.

Сегментарное измерение давления, измерение пальцево-плечевого индекса, запись пульсовой волны, ультразвуковая доплерография имеют важное значение для определения магистрального кровотока, оценки эффекта реваскуляризации, однако их ценность в отношении оценки ангиогенного эффекта требует дополнительного изучения.

Одним из составляющих морфологической основы терапевтического эффекта проангиогенных препаратов принято считать образование артериальных коллатералей, которые возможно обнаружить с помощью современных методов визуализации. Так, цифровая субтракционная ангиография обладает классом рекомендаций I и уровнем доказательности A для получения информации об анатомической локализации зоны окклюзии при планировании реваскуляризации. КТ-ангиография, МР-ангиография обладают рядом разноплановых преимуществ и недостатков по сравнению с контрастной ангиографией и друг с другом, давая в сумме ценную информацию для выработки индивидуализированной лечебной тактики. В различных клинических исследованиях, посвященных терапевтическому ангиогенезу с помощью генной и клеточной терапии [9, 10], имеются свидетельства образования коллатералей по данным контрастной ангиографии, КТ-ангиографии, МР-ангиографии. При этом стоит отметить, что точная оценка образования коллатералей трудновыполнима ввиду колебаний сосудистого тонуса, зависящего от множества внешних и внутренних факторов [11]. Следующим важным моментом является недостаточная разрешающая способность описанных методов, делающая невозможным обна-

ружение мелких коллатералей [12]. В конечном итоге, как продемонстрировано ранее [13], нет прямой корреляции между визуализацией коллатералей и оценкой функции и перфузии органа. Таким образом, контрастная ангиография, КТ-ангиография, МР-ангиография требуют чрезвычайно высокой стандартизации проведения диагностических процедур и ограничиваются лишь полуколичественной оценкой ангиогенного эффекта.

Одним из вариантов ангиографического исследования, позволяющим количественно оценить перфузию, является ангиография с индоцианином зеленым (АИЗ). Индоцианин зеленый – инертный водорастворимый нерадиоактивный низкотоксичный контрастный агент с относительно коротким периодом полураспада (3-5 мин). При экспозиции низкоэнергетическим лазером индоцианин зеленый поглощает световые волны в диапазоне 750-880 нм, интенсивность флуоресценции пропорциональна скорости перфузии в изучаемой ткани [14].

Данный метод показал корреляцию показателей флуоресценции и транскutánного напряжения кислорода [15], а также ЛПИ [16] у пациентов с ЗПА. АЗИ значительно отличается по своей ценности от субтракционной ангиографии в плане оценки прогноза ЗПА, поскольку обеспечивает данные о функциональном уровне перфузии. Кроме того, АЗИ может обладать ценностью для оценки жизнеспособности тканей при отсутствии пульса на пальцах стопы, кальцификации стенки артерий.

Гиперспектральный имейджинг

Гиперспектральный имейджинг (ГСИ) основан на использовании сканирующей спектроскопии, направленной на выявление и измерение концентрации оксигемоглобина и дезоксигемоглобина в тканях. Глубина проникновения видимого света с длиной волны 500-650 нм, используемого в ГСИ, позволяет получить информацию о кожном кровотоке. Было показано более низкое содержание дезоксигемоглобина при оценке кожного кро-

вотока у пациентов с ЗПА, уменьшающееся с увеличением тяжести ишемии [17], а также высокая эффективность метода в прогнозировании заживления трофических язв у пациентов с диабетической стопой [18]. Данный способ оценки микроциркуляции находится на начальных этапах своего развития, однако имеет потенциально высокую ценность для оценки ангиогенеза ввиду своей неинвазивности, отсутствия необходимости использования какого-либо внутривенного контраста.

Лазерная доплеровская флоуметрия

Лазерная доплеровская флоуметрия позволяет оценивать состояние и расстройство микроциркуляции крови. Метод основан на детекции лазерного излучения, испущенного световым зондом, отраженного и рассеянного движущимися эритроцитами в сосудах исследуемой ткани. При этом возникающий доплеровский сдвиг частоты преобразуется в показатель микроциркуляции (ПМ), который является интегральным показателем и складывается из концентрации эритроцитов и скорости их движения в микрососудистом русле. Глубина оптического зондирования тканей зависит от длины волны лазерного источника и от типа ткани. Для лазерного излучения на длине волны 632 нм она составляет около 1 мм. Современные приборы позволяют визуализировать микроциркуляцию на площади около 50 см² с разрешением 480x480 пикселей на кадр с частотой 12-14 кадров в секунду [19]. Детектированное излучение преобразуется в изображение на мониторе прибора, где степень перфузии кодируется определенным цветом.

Проведенное исследование показало выраженные изменения микроциркуляции у 98% обследованных пациентов с ЗПА, находящиеся в прямой зависимости от степени тяжести ишемии [20, 21]. ЛДФ позволяет оценить и проследить динамику изменения микроциркуляции в трофических язвах при ЗПА [22]. В одном из исследований [23], где сравнивались показатели тредмил-теста, УЗ-доплерографии и ЛДФ для оценки периферического кровотока у пациентов с ЗПА, показано более значимая кор-

реляция между показателями ЛДФ и ДБХ, что отражает большую диагностическую ценность ЛДФ и, вероятно, связано с тем, что ЛДФ позволяет произвести оценку как микро-, так и макроциркуляции.

Следует отметить, что преимуществами метода являются отсутствие противопоказаний ввиду неинвазивности, быстрота в получении диагностической информации, низкая стоимость процедуры, однако, важный недостаток – малая глубина проникновения лазерных лучей в ткани – не позволяет визуализировать и оценивать кровоток в глубине ишемизированных тканей. Одним из аспектов применения ЛДФ для оценки расстройств микроциркуляции является необходимость стандартизации условий измерения, в том числе произведение измерения в одно и то же время суток, а также влияние цветности кожи, обусловленное содержанием меланина. При высоком содержании меланина имеет место экранирование сигнала ЛДФ, что приводит к занижению результатов микроциркуляции.

Молекулярная визуализация ангиогенеза

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и подходы с использованием ультразвука позволяют получить первичную информацию об анатомическом строении органов, однако, данные методы не получили широкого распространения для визуализации ангиогенеза ввиду отсутствия подходящих молекулярных проб. И все же в последние годы предпринимаются попытки использования молекулярных проб, аффинных к интегринам, для визуализации ангиогенеза с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) [24], однако данные пробы показали низкую чувствительность из-за преимущественно внутрисосудистого распределения.

Использование АТФ-зависимой биолюминесценции люциферина и флуоресценции зеленого и красного флуоресцентных протеинов (greenfluorescent protein, GFP, red fluorescent protein, RFP) показало более высокую, однако недостаточную чувствительность ввиду слабой детекции сигнала в глубине тканей из-за снижения

энергии фотонов и отсутствия томографических инструментов детекции [25].

В последние годы все большее распространение приобретает использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в клинической практике, активно развиваются гибридные системы на основе магнитной резонансной томографии (МРТ). Сочетание МРТ/ПЭТ, МРТ/ОФЭКТ позволяет визуализировать анатомическую и функциональную информацию об изучаемом органе.

Технологии ПЭТ и ОФЭКТ позволяют визуализировать биологические процессы *in vivo* при помощи несущих радиоизотопную метку молекулярных проб, которые локализуют определенные молекулярные события в ходе физиологических и патологических процессов [26]. При этом высокочувствительные ПЭТ и ОФЭКТ позволяют обнаружить и оценить количественно накопление молекулярной пробы, соответствующее изучаемому биологическому процессу, МРТ за счет высокого разрешения – точно локализовать биологический процесс.

Технология ПЭТ используется в клинической практике для оценки кровотока и утилизации кислорода в ишемизированных тканях при помощи соединений, меченных изотопом ^{15}O (например, C^{15}O_2 , $^{15}\text{O}_2$, H_2^{15}O) [27, 28], а также меченных ^{18}F (^{18}F -2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза), которые позволили в одном из исследований оценить протяженность и степень атеросклероза в берцовых и подколенных артериях [29]. В качестве подобного трэйсера для ОФЭКТ используется $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -секстамиби – липофильный катион, селективно накапливающийся в миокарде и скелетных мышцах пропорционально объемному кровотоку [30], данная методика позволяет обнаружить сниженный кровоток при нагрузке и в покое даже у клинически асимптомных пациентов с атеросклерозом нижних конечностей [31]. Однако, в исследовании, где сравнивались ангиография и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -секстамиби-ангиография для функциональной оценки кро-

вотока в мышцах пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, было показано, что $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -секстамиби-ангиография обладает недостаточной ценностью для менеджмента пациентов [32].

Создание микроПЭТ и микро-ОФЭКТ позволило использовать их для неинвазивной визуализации микроциркуляции и ангиогенеза на экспериментальных животных, в частности на мышшиной модели хронической артериальной недостаточности нижних конечностей [33], которая является одной из наиболее изученных и часто используемых.

Анализ ангиогенеза с помощью ПЭТ/ОФЭКТ может производиться с помощью биологических проб, направленных на выявление эндотелиальных маркеров (рецепторы к факторам роста, интегрины, CD13, молекулы клеточной адгезии), моноцитов/макрофагов, молекул межклеточного матрикса, протеаз и т.д. [34].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста и его рецепторы (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR) являются ключевыми регуляторами ангиогенеза [35], что послужило причиной создания многочисленных молекулярных проб на основании меченных радиоизотопами моноклональных антител к VEGF, использование которых было ограничено их медленным выведением из организма [36]. Использование ^{64}Cu -VEGF₁₂₁ позволило количественно оценить экспрессию VEGFR-2 с помощью ПЭТ на мышшиной модели ишемии нижних конечностей. Накопление метки нарастало в течение 8-ми дней после моделирования ишемии и постепенно снижалось в течение 3-х недель [37]. Подобная молекулярная проба для ОФЭКТ, представляющая собой VEGF₁₂₁, меченный ^{111}In , позволила успешно визуализировать периферический ангиогенез на модели хронической ишемии у кроликов, однако исследование показало более интенсивное (в 20 раз) накопление пробы в печени и почках [38].

Интегрины являются важными участниками таких процессов, связанных с ангиогенезом, как клеточная адгезия, ми-

грация, пролиферация, дифференцировка [39]. Используются различные биологические пробы, направленные на выявление интегринов, в частности интегрин $\alpha_v\beta_3$. Первые исследования, посвященные визуализации интегринов с помощью моноклональных антител, меченных радиоизотопами, также потерпели неудачу в связи с их медленным выведением из организма [40]. В одном из более поздних исследований применялись аффинные к интегрину $\alpha_v\beta_3$ дендритические нанопробы, состоящих из повторов аргинил-глицил-аспартата и меченных ^{76}Br , что позволяло обнаружить накопление проб с помощью ПЭТ с 3-й по 14-й день с пиком на 7-й день после хирургического моделирования ишемии задней конечностей мыши [41], при этом изменение структуры несущей молекулы позволяло добиться широкого диапазона периода полужизни пробы (от 1.4 ± 0.4 ч до 50 ± 10 ч). В другом исследовании использовался циклический пептид с похожей структурой, меченный ^{68}Ga ($^{68}\text{Ga-NOTA-RGD}$), который отличается относительно низкой стоимостью и простотой в производстве при сопоставимых результатах [42]. Продемонстрировано использование ОФЭКТ/МРТ для неинвазивной полуавтоматической оценки ангиогенеза при помощи подобного пептида, меченого $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-NC100692}$), при этом способ отличается высокой степенью повторяемости, а также результаты были подтверждены оценкой экспрессии интегрин иммунофлуоресцентным окрашиванием [43]. Дальнейшие исследования показали накопление $^{99\text{m}}\text{Tc-NC100692}$ в миокарде мышей [44] и крыс [45] после хирургически смоделированного инфаркта миокарда. При этом с помощью анализа накопления $^{99\text{m}}\text{Tc-NC100692}$ был продемонстрирован ангиогенный эффект интрамиокардиальной инъекции вирусного вектора, несущего ген инсулиноподобного фактора роста-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), у крыс [46]. Появляются исследования, которые демонстрируют безопасность и пригодность $^{99\text{m}}\text{Tc-NC100692}$ для ОФЭКТ-анализа ангиогенеза у пациентов с инфарктом миокарда [47].

С помощью ПЭТ возможен не только анализ перфузии, но и определение функциональных параметров ишемизированной мышечной ткани. В одном из исследований для определения кровотока в ишемизированной конечности у мыши с помощью ПЭТ был использован аммиак, меченный ^{13}N , при этом степень захвата меченого аммиака отрицательно коррелировала с площадью некротизированных мышечных волокон и площадью фиброза [48].

Активно развивающейся областью исследований является визуализация с помощью антител, меченных ПЭТ-изотопов. Так, моноклональные антитела к CD105, меченные ^{64}Cu , показали свою эффективность для визуализации ангиогенеза на мышечной модели ишемии нижних конечностей [49].

Сравнивая ПЭТ и ОФЭКТ как инструменты для оценки биологических процессов в тканях, следует отметить, что ПЭТ обладает преимуществом перед ОФЭКТ в плане чувствительности и наличия алгоритмов усиления сигнала, однако ОФЭКТ обладает большим потенциалом в связи с возможностью одновременного использования нескольких меток с различными изотопами, что может позволить анализировать одновременно объемный кровоток и ангиогенез [50]. Одним из важных ограничений для использования ПЭТ и ОФЭКТ для анализа кровотока и ангиогенеза помимо общей радиационной нагрузки пациентов является значительное накопление меченых пептидов в мочевом пузыре, что мешает визуализации кровотока в проксимальной части нижних конечностей. Вероятно, этого позволит избежать разработка новых молекулярных проб с ограниченным почечным клиренсом.

Заключение

Анализ литературы показал, что применяемые в настоящее время клинические методы оценки кровотока имеют ограниченную ценность в анализе изменений, происходящих под воздействием используемых генных и клеточных препаратов с целью индукции ангиогенеза при

заболеваниях периферических артерий. В то же время методы гиперспектрального имейджинга, лазерной доплеровской флоуметрии и молекулярной визуализации ангиогенеза показали свой значительный потенциал на животных моделях и являются перспективными для применения в клинике. Дальнейшее применение

данных методах в клинических исследованиях, посвященных терапевтическому ангиогенезу, позволит оценить эффективность генно-клеточных препаратов и сможет пролить свет на изменения, происходящие в мышечной ткани пациентов с заболеваниями периферических артерий в ходе терапевтического ангиогенеза.

Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда (14-15-00916) и при поддержке программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета и субсидий, выделенных Казанским федеральным университетом по государственному заданию в сфере научной деятельности.

Литература

1. Бокерия Л.А., ред. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. 176 с.

2. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. ACC/AHA 2005 guide lines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and aortic) // J Am Coll Cardiol. 2006. Vol. 47. P. 1239-1312.

3. Norgren L., Hiatt WR., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G., Rutherford R.B. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease // Int Angiol. 2007. Vol. 26 (2). P. 81-157.

4. Плотников М.В., Максимов А.В., Мавликеев М.О., Газизов И.М., Тамакова В.П., Черепнев Г.В., Шамсутдинова И.И., Гумерова А.А., Киясов А.П. Отдаленные результаты трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у больных с заболеваниями периферических артерий // Гены и клетки. 2013. Т. 8, № 3. С. 133-136.

5. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Плакса И.Л., Мжаванадзе Н.Д., Поздеев Д.В., Далгатов Г.Д., Исаев А.А. Отдаленные результаты применения pl-vegfl65 при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза // Кар-

диология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. Т. 8, № 4. С. 43-49.

6. Мавликеев М.О., Плотников М.В., Максимов А.В., Гафиятуллина Г.Р., Муртазин А.И., Терегулов Ю.Э., Шамсутдинова И.И., Гумерова А.А., Ризванов А.А., Киясов А.П. Патогистологическая оценка состояния скелетной мышцы после прямой генной терапии vegfl65 пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Гены и клетки. 2014. Т. 9, №3-А. С. 105-111.

7. Misuri A., Lucertini G., Nanni A. et al. Predictive value of transcutaneous oximetry for selection of the amputation level // J Cardiovasc Surg (Torino). 2000. Vol. 41. P. 83-87.

8. Arsenault K.A., Al-Otaibi A., Deveaux P.J. et al. The use of transcutaneous oximetry to predict healing complications of lower limb amputations: a systematic review and metaanalysis // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012. Vol. 43. P. 329-336.

9. Amato B., Compagna R., Della Corte G.A., Martino G., Bianco T., Coretti G., Rossi R., Braucci A., Aprea G., Zeppa P., Puzziello A., Terranova C. Peripheral blood mono-nuclear cells implantation in patients with peripheral arterial disease: a pilot study for clinical and biochemical outcome of neoangiogenesis // BMC Surg. 2012. Vol. 12(1). S. 1.

10. Yang S.S., Kim N.R., Park K.B., Do Y.S., Roh K., Kang K.S., Kim D.I. A phase I study of human cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy in patients

with peripheral arterial occlusive disease // *Int J Stem Cells*. 2013. Vol. 6(1). P. 37-44.

11. Bondke A., Buschmann I.R. Visualization of therapeutic arteriogenesis by MR angiography: functional measurements are superior to surrogate parameters // *Magn Reson Imaging*. 2007. Vol. 26(1). P. 215.

12. Wecksell M.B., Winchester P.A., Bush H.L. Kent K.C., Prince M.R., Wang Y. Cross-sectional pattern of collateral vessels in patients with superficial femoral artery occlusion // *Invest Radiol*. 2001. Vol. 36. P. 422-429.

13. Fuchs S., Shou M., Baffour R., Epstein S.E., Kornowski R. Lack of correlation between angiographic grading of collateral and myocardial perfusion and function: implications for the assessment of angiogenic response // *Coron Artery Dis*. 2001. Vol. 12. P. 173-178.

14. Miwa M. The principle of ICG fluorescence method // *Open Surg Oncol J*. 2010. Vol. 2. P. 26-28.

15. Terasaki H., Inoue Y., Sugano N. et al. A quantitative method for evaluating local perfusion using indocyanine green fluorescence imaging // *Ann Vasc Surg*. 2013. Vol. 27. P. 1154-1161.

16. Igari K., Kudo T., Uchiyama H. et al. Intraarterial injection of indocyanine green for evaluation of peripheral blood circulation in patients with peripheral arterial disease // *Ann Vasc Surg*. 2014. Vol. 28. P. 1280-1285.

17. Chin J.A., Wang W.C., Kibbe M.R. Evaluation of hyperspectral technology for assessing the presence and severity of peripheral artery disease // *J Vasc Surg*. 2011. Vol. 54. P. 1679-1688.

18. Nouvong A., Hoogwerf B., Mohler E. et al. Evaluation of diabetic foot ulcer healing with hyperspectral imaging of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. P. 2056-2061.

19. Leutenegger M., Martin-Williams E., Harbi P., Thacher T., Raffoul W., André M., Lopez A., Lasser P., Lasser T. Real-time full field laser Doppler imaging // *Biomed. Opt. Express*. 2011. Vol. 2. P. 1470-1477.

20. Козлов В.И., Азизов Г.А. Патологическая характеристика рас-

стройств микроциркуляции при хронической артериальной ишемии нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007. Т. 13, № 1. С. 17-23.

21. Otah K.E., Otah E., Clark L.T., Sa-lifu M.O. Relationship of lower extremity skin blood flow to the ankle brachial index in patients with peripheral arterial disease and normal volunteers // *Int J Cardiol*. 2005. Vol. 103(1) P. 41-46.

22. Ambrozy E., Waczulikova I., Willfort-Ehringer A. et al. Microcirculation in mixed arterial/venous ulcers and the surrounding skin: clinical study using a laser Doppler perfusion imager and capillary microscopy // *Wound Repair Regen*. 2009. Vol. 17. P. 19-24.

23. Ludyga T., Kuczmik W.B., Kazibudzki M. et al. Ankle-brachial pressure index estimated by laser Doppler in patients suffering from peripheral arterial obstructive disease // *Ann Vasc Surg*. 2007. Vol. 21. P. 452-457.

24. Leong-Poi H., Christiansen J., Heppner P., Lewis C.W., Klibanov A.L., Kaul S., Lindner J.R. Assessment of endogenous and therapeutic arteriogenesis by contrast ultrasound molecular imaging of integrin expression // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 3248-3254.

25. Dobrucki L., Sinusas A. Imaging angiogenesis // *Current Opinion in Biotechnology*. 2007. Vol. 18. P. 90-96.

26. Dobrucki L.W., Sinusas A.J. PET and SPECT in cardiovascular molecular imaging // *Nat Rev Cardiol*. 2010. Vol. 7. P. 38-47.

27. Keenan G.F., Ashcroft G.P., Roditi G.H., Hutchison J.D., Evans N.T., Mikecz P., Chaloner F., Dodd M., Leonard C. Measurement of lower limb blood flow in patients with neurogenic claudication using positron emission tomography // *Porter RW Spine*. 1995. Vol. 20(4). P. 408-411.

28. Scremin O.U., Fighi S.F., Norman K., Scremin A.M., Kunkel C.F., Opava-Rutter D., Schmitter E.D., Bert A., Mandelkern M. Pre-amputation evaluation of lower-limb skeletal muscle perfusion with H₂O positron emission tomography // *Am J Phys Med Rehabil*. 2010. Vol. 89(6). P. 473-486.

29. Nawaz A., Saboury B., Basu S., Zhuang H., Moghadam-Kia S., Werner T.,

- Mohler E.R. 3rd. Torigian D.A., Alavi A. Relation between popliteal-tibial artery atherosclerosis and global glycolytic metabolism in the affected diabetic foot: a pilot study using quantitative FDG-PET // *A J Am Podiatr Med Assoc.* 2012. Vol. 102(3). P. 240-246.
30. Boström P.A., Diemer H., Leide S., Lilja B., Bergqvist D. Tc-sestamibi uptake in the leg muscles and in the myocardium in patients with intermittent claudication // *Angiology.* 1993. Vol. 44(12). P. 971-976.
31. Kuśmierk J., Dabrowski J., Bieńkiewicz M., Szumiński R., Płachcińska A. Radionuclide assessment of lower limb perfusion using ^{99m}Tc-MIBI in early stages of atherosclerosis // *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2006. Vol. 9(1). P. 18-23.
32. Bajnok L., Kozlovsky B., Varga J., Antalffy J., Olvasztó S., Fülöp T.Jr. Technetium-99m sestamibiscintigraphy for the assessment of lower extremity ischaemia in peripheral arterial disease // *Eur J Nucl Med.* 1994. Vol. 21(12). P. 1326-1332.
33. Couffinhal T., Silver M., Zheng L.P., Kearney M., Witzenbichler B., Isner J.M. Mouse model of angiogenesis // *Am J Pathol.* 1998. Vol. 152(6). P. 1667-1679.
34. Dobrucki L.W., Sinusas A.J. Imaging angiogenesis // *Curr Opin Biotechnol.* 2007 Feb; 18(1): 90-96.
35. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // *Endocr Rev.* 2004. Vol. 25(4). P. 581-611.
36. Li S., Peck-Radosavljevic M., Koller E., Koller F., Kaserer K., Kreil A., Kapiotis S., Hamwi A., Weich H.A., Valent P., Angelberger P., Dudczak R., Virgolini I. Characterization of (123) I-vascular endothelial growth factor-binding sites expressed on human tumour cells: possible implication for tumourscintigraphy // *Int J Cancer.* 2001. Vol. 91(6). P. 789-796.
37. Willmann J.K., Chen K., Wang H., Paulmurugan R., Rollins M., Cai W., Wang D.S., Chen I.Y., Gheysens O., Rodriguez-Porcel M., Chen X., Gambhir S.S. Monitoring of the biological response to murine hindlimb ischemia with ⁶⁴Cu-labeled vascular endothelial growth factor-121 positron emission tomography // *Circulation.* 2008. Vol. 117(7). P. 915-922.
38. Lu E., Wagner W.R., Schellenberger U., Abraham J.A., Klibanov A.L., Woulfe S.R., Csikari M.M., Fischer D., Schreiner G.F., Brandenburger G.H., Villanueva F.S. Targeted *in vivo* labeling of receptors for vascular endothelial growth factor: approach to identification of ischemic tissue // *Circulation.* 2003. Vol. 108(1). P. 97-103.
39. Cai W., Niu G., Chen X. Imaging of integrins as biomarkers for tumor angiogenesis // *Curr Pharm Des.* 2008. Vol. 14(28). P. 2943-2973.
40. Sipkins D.A., Cheres D.A., Kazemi M.R., Nevin L.M., Bednarski M.D. Detection of tumor angiogenesis *in vivo* by alphaV-beta3-targeted magnetic resonance imaging // *Li KC Nat Med.* 1998. P. 4(5). Vol. 623-626.
41. Almutairi A., Rossin R., Shokeen M., Hagooley A., Ananth A., Capoccia B., Guillaudeu S., Abendschein D., Anderson C.J., Welch M.J., Fréchet J.M. Biodegradable dendritic positron-emitting nanoprobe for the non-invasive imaging of angiogenesis // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009. Vol. 106(3). P. 685-690.
42. Jeong J.M., Hong M.K., Chang Y.S., Lee Y.S., Kim Y.J., Cheon G.J., Lee D.S., Chung J.K., Lee M.C. Preparation of a promising angiogenesis PET imaging agent: ⁶⁸Ga-labeled c(RGDyK)-isothiocyanatobenzyl-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid and feasibility studies in mice // *J Nucl Med.* 2008. Vol. 49(5). P. 830-836.
43. Dobrucki L.W., Dione D.P., Kalinowski L., Dione D., Mendizabal M., Yu J., Papademetris X., Sessa W.C., Sinusas A.J. Serial noninvasive targeted imaging of peripheral angiogenesis: validation and application of a semiautomated quantitative approach // *J Nucl Med.* 2009. Vol. 50(8). P. 1356-1363.
44. Lindsey M.L., Escobar G.P., Dobrucki L.W., Goshorn D.K., Bouges S., Mingoia J.T., McClister Jr., Su H., Gannon J., MacGillivray C., Lee R.T., Sinusas A.J., Spinale F.G. Matrix metalloproteinase-9 gene deletion facilitates angiogenesis after myocardial infarction // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006. Vol. 290(1). P. 232-239.

45. Li S., Dobrucki L.W., Sinusas A.J., Liu Y.H. A new method for SPECT quantification of targeted radiotracers uptake in the myocardium // *Med Image Comput Assist Interv.* 2005. Vol. 8(2). P. 684-691.

46. Dobrucki L.W., Tsutsumi Y., Kalinowski L., Dean J., Gavin M., Sen S., Mendizabal M., Sinusas A.J., Aikawa R.J. Analysis of angiogenesis induced by local IGF-1 expression after myocardial infarction using micro SPECT-CT imaging // *Mol Cell Cardiol.* 2010. Vol. 48(6). P. 1071-1079.

47. Jaffer F.A., Libby P., Weissleder R. Molecular imaging of cardiovascular disease // *Circulation.* 2007. Vol. 116(9). P. 1052-1061.

48. Peñuelas I., Aranguren X.L., Abizanda G., Martí-Climent J.M., Uriz M., Ecay M., Collantes M., Quincoces G., Richter J.A., Prósper F. (13)N-ammonia PET as a measurement of hindlimb perfusion in a mouse model of peripheral artery occlusive disease // *J Nucl Med.* 2007. Vol. 48(7). P. 1216-1223.

49. Orbay H., Hong H., Zhang Y., Cai W. PET/SPECT imaging of hindlimb ischemia: focusing on angiogenesis and blood flow // *Angiogenesis.* 2013. Vol. 16. P. 279-287.

50. Dobrucki L.W., Sinusas A.J. PET and SPECT in cardiovascular molecular imaging // *Nat Rev Cardiol.* 2010. Vol. 7(1). P. 38-47.

References

1. Bockeria LA eds. *Nacional'nye rekomendacii povedeniju pacientov s sosudistoj arterial'noj patologiej* (Rossijskij soglasitel'nyj document) Chast 1. Perifericheskie arterii. [National guidelines on the management of patients with vascular arterial pathology (Russian conciliation document). Part 1. Peripheral arteries] M.: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN [M.: SCCVS named after A.N. Bakulev of RAMS]. 2010; P. 176. (in Russian)

2. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and aortic). *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1239-1312.

3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG et al. TASC II Working Group. Inter-Society Con-

sensus for the Management of Peripheral Arterial Disease. *Int Angiol.* 2007; 26 (2): 81-157.

4. Plotnikov MV, Maksimov AV, Mavlikeev MO, Gumerova AA, Kiassov AP et al. Otdalennye rezul'taty transplantacii autologichnyh gemopojeticheskikh stvolovyh kletok perifericheskoj krovi u bol'nyh s zabojevanijami perifericheskikh arterij [Long-term results of autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in patients with peripheral arterial diseases]. *Genyi kletki [Genes and cells]*. 2013; 3: 133-136. (in Russian)

5. Deev RV, Kalinin RE, Chervjakov JV, Staroverov IN, Plaksa IL, Mzhavanadze ND et al. Otdalennye rezul'taty primeneniya pl-vegf165 pri hronicheskoj ishemii nizhnih konechnostej vsledstvie obliterirujushhego ateroskleroza [Long-term results of the application of pl-vegf165 in chronic ischemia of lower extremities due to obliterative arteriosclerosis]. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija [Cardiology and cardiovascular surgery]*. 2015; 8 (4): 43-49. (in Russian)

6. Mavlikeev MO, Plotnikov MV, Maksimov AV, Gafijatullina GR, Murtazin AI, Teregulov JJ, Shamsutdinova II et al. Patogistologicheskaja ocenka sostojanija skeletnoj myshcy posle prjamoj gennoj terapii vegf165 pacientov s hronicheskimi obliterirujushhimi zabojevanijami arterij nizhnih konechnostej [Histopathological assessment of skeletal muscle after direct gene therapy with vegf165 in patients with the chronic obliterating diseases of lower limb arteries]. *Genyi kletki [Genes and cells]*. 2014; 9(3): 105-111. (in Russian)

7. Misuri A, Lucertini G, Nanni A et al. Predictive value of transcutaneous oximetry for selection of the amputation level. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2000; 41: 83-87.

8. Arsenault KA, Al-Otaibi A, Deveaux PJ et al. The use of transcutaneous oximetry to predict healing complications of lower limb amputations: a systematic review and meta analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 43: 329-336.

9. Amato B, Compagna R, Della Corte GA, Martino G, Bianco T, Coretti G et al. Peripheral blood mono-nuclear cells implantation in patients with peripheral arterial dis-

ease: a pilot study for clinical and biochemical outcome of neoangiogenesis. *BMC Surg.* 2012; 12 (1): 1.

10. Yang SS, Kim NR, Park KB, Do YS, Roh K, Kang KS et al. Phase I study of human cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Int J Stem Cells.* 2013; 6 (1): 37-44.

11. Bondke A, Buschmann IR. Visualization of therapeutic arteriogenesis by MR angiography: functional measurements are superior to surrogate parameters. *Magn Reson Imaging.* 2007; 26 (1): 215.

12. Wecksell MB, Winchester PA, Bush HL Jr, Kent KC, Prince MR, Wang Y. Cross-sectional pattern of collateral vessels in patients with superficial femoral artery occlusion. *Invest Radiol.* 2001; 36: 422-429.

13. Fuchs S, Shou M, Baffour R, Epstein SE, Kornowski R. Lack of correlation between angiographic grading of collateral and myocardial perfusion and function: implications for the assessment of angiogenic response. *Coron Artery Dis.* 2001; 12: 173-178.

14. Miwa M. The principle of ICG fluorescence method. *Open Surg Oncol J.* 2010; 2: 26-28.

15. Terasaki H, Inoue Y, Sugano N et al. A quantitative method for evaluating local perfusion using indocyanine green fluorescence imaging. *Ann Vasc Surg.* 2013; 27: 1154-61.

16. Igari K, Kudo T, Uchiyama H et al. Intra arterial injection of indocyanine green for evaluation of peripheral blood circulation in patients with peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg.* 2014; 28: 1280-1285.

17. Chin JA, Wang WC, Kibbe MR. Evaluation of hyperspectral technology for assessing the presence and severity of peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2011; 54: 1679-88.

18. Nouvong A, Hoogwerf B, Mohler E et al. Evaluation of diabetic foot ulcer healing with hyperspectral imaging of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin. *Diabetes Care.* 2009; 32: 2056-2061.

19. Leutenegger M, Martin-Williams E, Harbi P, Thacher T, Raffoul W, André M et al. Real-time full field laser Doppler imaging. *Biomed. Opt. Express.* 2011; 2: 1470-1477.

20. Kozlov VI, Azizov GA. Patofiziologičeskaja harakteristika rasstrojstv mikrocirkuljacii pri hroničeskoj arterial'noj ishēmii nizhnih konečnostej [Pathophysiological characteristics of microcirculatory disorders in chronic arterial ischaemia of lower limbs]. *Angiologija i sosudistaja hirurgija [Angiology and vascular surgery].* 2017; 13 (1): 17-23. (in Russian)

21. Otah KE, Otah E, Clark LT, Salifu MO. Relationship of lower extremity skin blood flow to the ankle brachial index in patients with peripheral arterial disease and normal volunteers. *Int J Cardiol.* 2005; 103 (1): 41-46.

22. Ambrozy E, Waczulikova I, Willfort-Ehringer A et al. Microcirculation in mixed arterial/venous ulcers and the surrounding skin: clinical study using a laser Doppler perfusion imager and capillary microscopy. *Wound Repair Regen.* 2009; 17: 19-24.

23. Ludyga T, Kuczmik WB, Kazibudzki M et al. Ankle-brachial pressure index estimated by laser Doppler in patients suffering from peripheral arterial obstructive disease. *Ann Vasc Surg.* 2007; 21: 452-457.

24. Leong-Poi H, Christiansen J, Heppner P, Lewis CW, Klibanov AL, Kaul S et al. Assessment of endogenous and therapeutic arteriogenesis by contrast ultrasound molecular imaging of integrin expression. *Circulation.* 2005; 111: 3248-3254.

25. Dobrucki L, Sinusas A. Imaging angiogenesis. *Current Opinion in Biotechnology.* 2007; 18: 90-96.

26. Dobrucki LW, Sinusas AJ. PET and SPECT in cardiovascular molecular imaging. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7: 38-47.

27. Keenan GF, Ashcroft GP, Roditi GH, Hutchison JD, Evans NT, Mikecz P et al. Measurement of lower limb blood flow in patients with neurogenic claudication using positron emission tomography. *Porter RW Spine.* 1995; 20 (4): 408-411.

28. Scremin OU, Figoni SF, Norman K, Scremin AM, Kunkel CF, Opava-Rutter D et al. Pre-amputation evaluation of lower-limb skeletal muscle perfusion with H₂O positron emission tomography. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010; 89 (6): 473-486.

29. Nawaz A, Saboury B, Basu S, Zhuang H, Moghadam-Kia S, Werner T et al. Relation between popliteal-tibial artery atherosclerosis and global glycolytic metabolism in the affected diabetic foot: a pilot study using quantitative FDG-PET. *A J Am Podiatr Med Assoc.* 2012; 102 (3): 240-246.
30. Boström PA, Diemer H, Leide S, Lilja B, Bergqvist D. Tc-sestamibi uptake in the leg muscles and in the myocardium in patients with intermittent claudication. *Angiology.* 1993; 44 (12): 971-976.
31. Kuśmierk J, Dabrowski J, Bieńkiewicz M, Szumiński R, Płacheńska A. Radionuclide assessment of lower limb perfusion using ^{99m}Tc-MIBI in early stages of atherosclerosis. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2006; 9 (1): 18-23.
32. Bajnok L, Kozlovszky B, Varga J, Antalffy J, Olvasztó S, Fülöp T Jr. Technetium-99m sestamibiscintigraphy for the assessment of lower extremity ischaemia in peripheral arterial disease. *Eur J Nucl Med.* 1994; 21 (12): 1326-1332.
33. Couffinhal T, Silver M, Zheng LP, Kearney M, Witzenbichler B, Isner JM. Mouse model of angiogenesis. *Am J Pathol.* 1998; 152 (6): 1667-1679.
34. Dobrucki LW, Sinusas AJ. Imaging angiogenesis. *Curr Opin Biotechnol.* 2007; 18 (1): 90-96.
35. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004; 25(4): 581-611.
36. Li S, Koller E, Koller F, Kaserer K, Kreil A, Kapiotis S et al. Characterization of (123) I-vascular endothelial growth factor-binding sites expressed on human tumour cells: possible implication for tumourscintigraphy. *Int J Cancer.* 2001; 91 (6): 789-796.
37. Willmann JK, Chen K, Wang H, Paulmurugan R, Rollins M, Cai W et al. Monitoring of the biological response to murine hindlimb ischemia with ⁶⁴Cu-labeled vascular endothelial growth factor-121 positron emission tomography. *Circulation.* 2008; 117 (7): 915-922.
38. Lu E, Wagner WR, Schellenberger U, Abraham JA, Klivanov AL, Woulfe SR et al. Targeted in vivo labeling of receptors for vascular endothelial growth factor: approach to identification of ischemic tissue. *Circulation.* 2003; 108 (1): 97-103.
39. Cai W, Niu G, Chen X. Imaging of integrins as biomarkers for tumor angiogenesis. *Curr Pharm Des.* 2008; 14 (28): 2943-2973.
40. Sipkins DA, Cheresch DA, Kazemi MR, Nevin LM, Bednarski MD. Detection of tumor angiogenesis *in vivo* by alphaVbeta3-targeted magnetic resonance imaging. *Nat Med.* 1998; 4 (5): 623-626.
41. Almutairi A, Rossin R, Shokeen M, Hagooley A, Ananth A, Capoccia B et al. Biodegradable dendritic positron-emitting nanoprobe for the noninvasive imaging of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106 (3): 685-690.
42. Jeong JM, Hong MK, Chang YS, Lee YS, Kim YJ, Cheon GJ et al. Preparation of a promising angiogenesis PET imaging agent: ⁶⁸Ga-labeled c(RGDyK)-isothiocyanatobenzyl-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid and feasibility studies in mice. *J Nucl Med.* 2008; 49 (5): 830-836.
43. Dobrucki LW, Dione DP, Kalinowski L, Dione D, Mendizabal MYUJ et al. Serial noninvasive targeted imaging of peripheral angiogenesis: validation and application of a semiautomated quantitative approach. *J Nucl Med.* 2009; 50(8): 1356-1363.
44. Lindsey ML, Escobar GP, Dobrucki LW, Goshorn DK, Bouges S, Mingoia JT et al. Matrix metalloproteinase-9 gene deletion facilitates angiogenesis after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290(1): 232-239.
45. Li S, Dobrucki LW, Sinusas AJ, Liu YH. A new method for SPECT quantification of targeted radiotracers uptake in the myocardium. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2005; 8 (2): 684-691.
46. Dobrucki LW, Tsutsumi Y, Kalinowski L, Dean J, Gavin M, Sen S et al. Analysis of angiogenesis induced by local IGF-1 expression after myocardial infarction using micro SPECT-CT imaging. *Mol Cell Cardiol.* 2010; 48 (6): 1071-1079.
47. Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular imaging of cardiovascular disease. *Circulation.* 2007; 116 (9): 1052-1061.

48. Peñuelas I, Aranguren XL, Abizanda G, Martí-Climent JM, Uriz M, Ecañ M et al. N-ammonia PET as a measurement of hindlimb perfusion in a mouse model of peripheral artery occlusive disease. *J Nucl Med.* 2007. 48 (7): 1216-1223.

49. Orbay H, Hong H, Zhang Y, Cai W. PET/SPECT imaging of hindlimb ischemia: focusing on angiogenesis and blood flow. *Angiogenesis.* 2013; 16: 279-287.

50. Dobrucki LW, Sinusas AJ. PET and SPECT in cardiovascular molecular imaging. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7 (1): 38-47.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мавликеев М.О. – аспирант, ассистент кафедры морфологии и общей патологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».
E-mail: mmavlikeev@gmail.com

Титова А.А. – аспирант, ассистент морфологии и общей патологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Гудз Д.О. – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Деев Р.В. – к.м.н., зав. кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.