

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК [615-454.1:611.018.52]:616-089.844
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-95-101>

Поступила в редакцию 27.02.2025
Received 27.02.2025

В. Г. Богдан¹, Т. А. Филипович², Е. В. Фёдорова², И. П. Жаворонок²,
А. С. Доронькина², С. Г. Лепешко², С. В. Маньковская²

¹Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
²Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

АНГИОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОНСТРУКЦИИ pcDNA_VEGF165/Ang-1 В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ *IN VIVO*

Аннотация. Комбинированная плазмидная конструкция pcDNA_VEGF165/Ang-1 в условиях моделирования экспериментальной хронической недостаточности артериального кровоснабжения конечности обладает выраженным ангиогенным действием. Однократное локальное введение pcDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг в ишемизированную скелетную мышцу лабораторных животных начиная с 14-х суток после терапии стимулирует образование сосудов микроциркуляторного русла и статистически значимое увеличение количества капилляров. Применение генотерапевтической субстанции pcDNA_VEGF165/Ang-1 позволяет к 28-м суткам наблюдения полностью восстанавливать нарушенное кровоснабжение в мышцах бедра и голени нижней конечности крыс, формирует условия для поддержания долговременного положительного эффекта до завершения эксперимента (42-е сутки) с сохранением количества кровеносных сосудов в одном мышечном волокне не ниже показателя, характерного для здоровой ткани.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, генная терапия, комбинированная плазида, фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин-1, VEGF, Ang-1

Для цитирования: Ангиогенные эффекты комбинированной генотерапевтической конструкции plDNA_VEGF165/Ang-1 в условиях моделирования хронической ишемии конечности *in vivo* / В. Г. Богдан [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 95–101. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-95-101>

Vasiliy G. Bogdan¹, Tatyana A. Filipovich², Ekaterina V. Fiodorova², Irina P. Zhavoronok²,
Anastasiya S. Doron'kina², Stanislav G. Lepeshko², Svetlana V. Man'kovskaya²

¹Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

ANGIOGENIC EFFECTS OF COMBINED GENE THERAPEUTIC CONSTRUCTION pcDNA_VEGF165/Ang-1 IN CONDITIONS OF MODELING CHRONIC LIMB ISCHEMIA *IN VIVO*

Abstract. The combined plasmid construct pcDNA_VEGF165/Ang-1 has a pronounced angiogenic effect under the conditions of the modeled experimental chronic insufficiency of arterial blood supply to the limb. A single local administration of pcDNA_VEGF165/Ang-1 at a dose of 100 µg into the ischemic skeletal muscle of laboratory animals starting from the 14th day after therapy stimulates the formation of microcirculatory bed vessels with a statistically significant increase in the number of capillaries. The use of the gene therapeutic substance pcDNA_VEGF165/Ang-1 allows for complete restoration of impaired blood supply in the muscles of the thigh and lower leg of the rats by the 28th day of observation, creates conditions for maintaining a long-term positive effect until the end of the experiment (42nd day) while maintaining the number of blood vessels in one muscle fiber not lower than the healthy tissue indicator.

Keywords: chronic ischemia complications of the extremities, gene therapy, combined plasmid, vascular endothelial growth, angiopoietin-1, VEGF, Ang-1

For citation: Bogdan V. G., Filipovich T. A., Fiodorova E. V., Zhavoronok I. P., Doron'kina A. S., Lepeshko S. G., Man'kovskaya S. V. Angiogenic effects of combined gene therapeutic construction pcDNA_VEGF165/Ang-1 in conditions of modeling chronic limb ischemia *in vivo*. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 95–101 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-95-101>

Введение. В настоящее время хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) относится к категории одной из самых распространенных патологий сердечно-сосудистой системы человека. Частота встречаемости данного заболевания среди населения старше 50 лет составляет 5–8 %. Лечение ХИНК, бесспорно, является прерогативой эндоваскулярной и реконструктивной хирургии (шунтирующие операции, протезирование артерий синтетическими протезами, ауто-венозное протезирование артерий). Однако у пациентов со множественными диффузными поражениями дистального артериального русла, тяжелой сопутствующей патологией и распространенными трофическими нарушениями имеются ограничения в отношении как хирургического подхода (отсутствуют условия для выполнения реваскуляризационных оперативных вмешательств), так и терапевтического лечения [1, 2].

На сегодняшний день перспективным методом лечения ХИНК является терапевтический ангиогенез, основанный на введении в ишемизированные ткани стволовых/прогениторных клеток и/или генетических конструкций с генами факторов роста. Причем последние привлекают все большее внимание со стороны ученых. В настоящее время на основании многочисленных экспериментальных и клинических исследований сформировано обоснованное мнение о возможности успешного использования плазмидных конструкций с фактором роста эндотелия сосудов (от *англ.* Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) и его изоформами (VEGF165 и VEGF121) при ишемии нижних конечностей [3–7]. Механизм ангиогенного эффекта данного белка обусловлен его способностью селективно стимулировать миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, экспрессию в них активаторов плазминогена, увеличивать сосудистую проницаемость [6]. Кроме того, в развитии эндотелиоцитов важная роль отводится экспрессируемому муральными клетками ангиопоэтину-1 (Ang-1), который регулирует созревание и стабильность сосудов, связываясь с тирозинкиназными рецепторами на их поверхности [8].

Принципиально важной представляется необходимость дальнейшей оценки в модели хронической недостаточности артериального кровоснабжения конечности ангиогенного потенциала комбинированной плазмидной конструкции, содержащей участки генов VEGF и Ang-1 [9].

Цель данной работы – проведение сравнительного анализа динамики изменения морфометрических показателей (количества кровеносных сосудов в скелетных мышцах задней конечности) после локального применения раствора pcDNA_VEGF165/Ang-1 в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на 90 половозрелых крысах линии Wistar возрастом 8 мес., содержащихся в условиях вивария ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» при температуре $22,0 \pm 1,0$ °C, 12/12 ч цикле ночь/день, со свободным доступом к воде и пище. Протокол эксперимента (№ 1 от 24.01.2024) одобрен Комитетом по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси.

Генно-инженерная конструкция на основе кольцевой ДНК, экспрессирующая гибридный белок VEGF165-Ang-1, разработана в ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» и передана в ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» в виде стерильного раствора для инъекций.

Создание экспериментальной модели хронической недостаточности артериального кровоснабжения (ишемии) правой задней конечности у крыс выполняли по разработанному нами способу [10]. На 28-е сутки после моделирования патологии животных методом рандомизации распределили на три группы: «ХИНК» (без лечения; 30 особей), «ХИНК + АФР» (ведение апирогенного физиологического раствора, 200 мкл; 30 особей), экспериментальная «ХИНК + VEGF165/Ang-1» (ведение pcDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг/жив.; 30 особей). Введение генотерапевтической субстанции осуществляли однократно внутримышечно в правую заднюю лапу животного.

Для гистологического исследования проводили забор мягких тканей (мышцы бедра и голени) зоны инъекции правой задней конечности крыс до введения растворов и на 7, 14, 28 и 42-е сутки после проведенного лечения (28, 35, 42, 56 и 70-е сутки соответственно после оперативного вмешательства по моделированию ишемии) и левой задней конечности (здоровой, не оперированной) в эти же сроки. Общий период наблюдения составил 70 сут.

Фрагменты тканей фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном растворе формалина в течение не менее 24 ч. Далее осуществляли гистологическую проводку в вакуумном тканевом процессоре KD-TS6B (Китай) и заливку в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм, полученные при помощи ротационного микротомы CUT 5062 (SLEE medical, Германия), наносили на предметные стекла с адгезивным покрытием. После депарафинизации в ксилоле и обезвоживания в растворах этилового спирта возрастающей концентрации гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для оценки артериального кровоснабжения мышц проводили морфометрический анализ соотношения количества кровеносных сосудов (капилляров), приходящихся на одно мышечное волокно, в 10 полях зрения при 400-кратном увеличении. Количественные морфометрические показатели выражали в виде среднего значения $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm Sd$). Статистическую обработку результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента в программе Statsoft Statistica 10.0 и уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. После моделирования хронической ишемии нижних конечностей у лабораторных крыс и до проведения терапии (на 28-е сутки после выполнения оперативного вмешательства) в ишемизированных скелетных мышцах бедра и голени во всех трех опытных группах зафиксировано уменьшение количества кровеносных сосудов более чем в 2 раза по сравнению со здоровой конечностью ($p = 0,001$ для всех групп) (таблица). При введении апириногенного физиологического раствора на протяжении всего эксперимента отмечено стабильно низкое количество кровеносных сосудов в скелетных мышцах бедра и голени оперированной конечности в сравнении с их количеством в исследуемых мышцах здоровой конечности. Указанные показатели не имели статистически значимых отличий с аналогичными показателями в группе «ХИНК» ($p > 0,05$).

Динамика изменения количества кровеносных сосудов в скелетных мышцах задних конечностей крыс

Dynamics of changes in the number of blood vessels in the skeletal muscles of the hindlimbs of rats

Задняя конечность		Срок наблюдения, сутки				
		до введения (28-е после операции)	7-е после введения (35-е после операции)	14-е после введения (42-е после операции)	28-е после введения (56-е после операции)	42-е после введения (70-е после операции)
Здоровая	бедро	4,39 $\pm$ 0,82	4,46 $\pm$ 0,82	4,45 $\pm$ 0,80	4,43 $\pm$ 0,80	4,41 $\pm$ 0,80
	голень	3,98 $\pm$ 0,70	3,90 $\pm$ 0,82	3,91 $\pm$ 0,72	3,95 $\pm$ 0,79	3,91 $\pm$ 0,79
ХИНК	бедро	1,96 $\pm$ 0,80*	2,18 $\pm$ 0,64*	2,37 $\pm$ 0,68*	2,78 $\pm$ 0,76*	2,60 $\pm$ 0,64*
	голень	1,99 $\pm$ 0,90*	1,84 $\pm$ 0,68*	2,05 $\pm$ 0,78*	2,37 $\pm$ 0,82*	2,53 $\pm$ 0,67*
ХИНК + АФР	бедро	1,92 $\pm$ 0,87*	2,19 $\pm$ 0,71*	2,35 $\pm$ 0,72*	2,69 $\pm$ 0,68*	2,62 $\pm$ 0,69*
	голень	1,88 $\pm$ 0,90*	1,82 $\pm$ 0,71*	1,96 $\pm$ 0,75*	2,27 $\pm$ 0,92*	2,44 $\pm$ 0,71*
ХИНК + VEGF165/Ang-1	бедро	1,97 $\pm$ 0,74*	2,27 $\pm$ 0,66*	2,66 $\pm$ 0,76^{*#^}	4,38 $\pm$ 0,71^{#^}	4,46 $\pm$ 0,76^{#^}
	голень	1,99 $\pm$ 0,77*	1,91 $\pm$ 0,75*	2,40 $\pm$ 0,80^{*#^}	3,94 $\pm$ 0,82^{#^}	3,95 $\pm$ 0,75^{#^}

Примечание. Статистически значимые отличия средних значений ($p < 0,05$): * – относительно здоровой конечности, #, ^ – относительно показателей в группах «ХИНК» и «ХИНК + АФР» соответственно.

На 7-е сутки после терапии (35-е после операции) количество кровеносных сосудов в ишемизированных скелетных мышцах бедра статистически значимо оставалось сниженным относительно здоровой конечности во всех исследуемых группах ($p = 0,001$ для всех групп) и составило: в группе «ХИНК» – 48,9 %, в группе «ХИНК + АФР» – 49,1, в группе «ХИНК + VEGF165/Ang-1» – 50,9 %. В скелетных мышцах голени их количество в группах составило 47,2; 46,7 и 49,0 % соответственно.

К 14-м суткам терапии (42-м после операции) число капилляров в скелетных мышцах грызунов постепенно увеличивалось, не достигая при этом значений показателей здоровой конечности ($p = 0,001$ для всех групп) как в группе «ХИНК» (бедро – 53,2 %, голень – 52,4 %), так и в группах «ХИНК + АФР» (бедро – 52,8 %, голень – 50,1 %) и «ХИНК + VEGF165/Ang-1» (бедро – 59,8 %, голень – 50,1 %).

голень – 61,4 %). Однако после введения раствора pcDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг/жив. в ишемизированных мышцах бедра и голени лабораторных животных на данном сроке наблюдался прирост сосудов микроциркуляторного русла по сравнению аналогичными показателями в группах «ХИНК» (на 12,2 и 17,1 %) и «ХИНК + АФР» (на 13,2 и 122,4 % соответственно).

К 28-м суткам после терапии (56-м после операции) в группе «ХИНК + VEGF165/Ang-1» отмечен выраженный ангиогенный эффект применения комбинированной плазмидной конструкции. Количество кровеносных сосудов в скелетных мышцах лабораторных животных на гистологических срезах значительно увеличилось и не отличалось от характерных для здоровой конечности значений как в бедре (98,9 %, $p = 0,15$), так и в голени (99,7 %, $p = 0,46$). В сравнении со значениями в группе «ХИНК» число капилляров после введения pcDNA_VEGF165/Ang-1 статистически значимо увеличилось: в ишемизированных мышцах бедра – на 57,5 %, в голени – на 66,2 %; в группе «ХИНК + АФР» – на 62,8 и 73,6 % соответственно ($p = 0,001$ для обеих групп). В других исследуемых группах их уровень в бедре и голени оставался сниженным по отношению к здоровой конечности и составил: в группе «ХИНК» – 62,7 и 60,0 %, в группе «ХИНК + АФР» – 60,7 и 57,5 % соответственно ($p = 0,001$ для обеих групп).

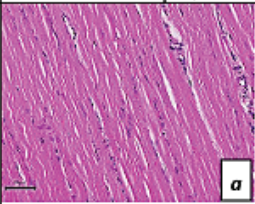
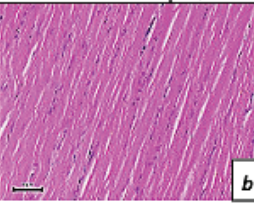
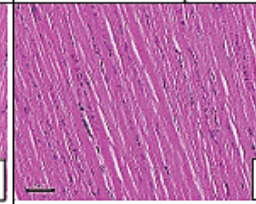
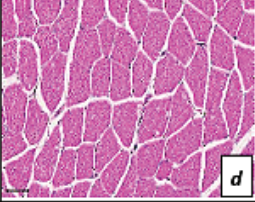
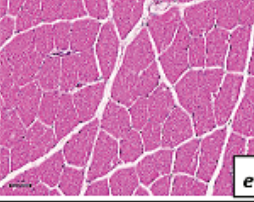
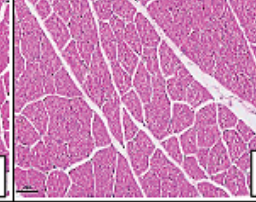
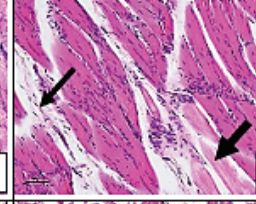
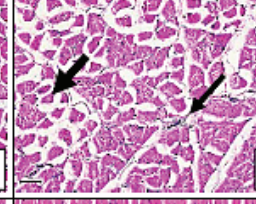
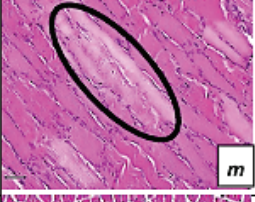
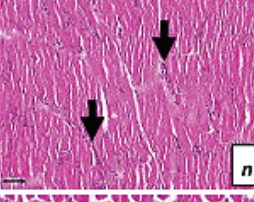
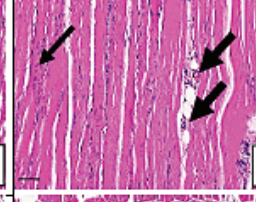
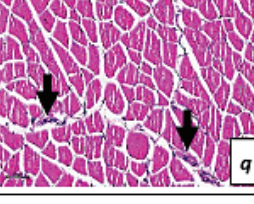
К 42-м суткам после терапии (70-м после операции) в ишемизированных скелетных мышцах крыс рост микрососудов значимо не прогрессировал, оставаясь значительно меньше в сравнении с исследуемым показателем у здоровых животных как в группе «ХИНК» (в бедре – 58,9 %, в голени – 64,7 %), так и в группе «ХИНК + АФР» (в бедре – 59,4 %, в голени – 62,4 %) ($p = 0,001$ для обеих групп). Вместе с тем после введения pcDNA_VEGF165/Ang-1 число капилляров в ишемизированных скелетных мышцах бедра (101,1 %, $p = 1,0$) и голени (101,0 %, $p = 0,32$) лабораторных животных сохранялось стабильным, было сопоставимо с характерными для здоровой конечности значениями и сопровождалось достоверным увеличением количества сосудов в мышцах относительно показателей в группах «ХИНК» (в бедре – до 71,5 %, в голени – до 56,1 %) и «ХИНК + АФР» (в бедре – до 70,2 %, в голени – до 61,9 %) ($p = 0,001$ для обеих групп).

Морфологическая картина скелетных мышц (бедра и голени) здоровой конечности крыс на 28, 42 и 70-е сутки эксперимента представлена плотными пучками миоцитов, в толще которых проходили полнокровные венулы и артериолы, содержавшие единичные эритроциты. Просветы сосудов были широкими, эндотелиальные клетки – без патологических изменений (рисунок, *a–f*).

При гистологическом исследовании мышц бедра и голени на 28-е сутки наблюдений в группах «ХИНК» и «ХИНК + VEGF165/Ang-1» зафиксировано отсутствие существенных различий в морфологической картине. В обоих случаях зарегистрированы ишемические и атрофические изменения мышечных клеток, пролиферация клеток эндо- и перимизия (рисунок, *g, j, m, p*).

При микроскопическом исследовании мышц бедра задней конечности лабораторных животных группы «ХИНК» на 42-е сутки эксперимента прогрессировали ишемические изменения миоцитов, появлялись единичные очаги регенерации миобластов; на 70-е сутки отмечалось нарастание атрофических изменений мышечных клеток, фиброз стромы (рисунок, *h, i*). В скелетных мышцах голени грызунов после моделирования ХИНК на 42-е сутки после моделирования прогрессировали атрофические и ишемические изменения мышечных клеток; на 70-е сутки нарастали атрофические изменения миоцитов, отмечались пролиферация микрососудов и признаки гиперплазии соединительной ткани (рисунок, *k, l*).

Введение лабораторным крысам с хронической ишемией раствора плазмидной конструкции, содержащей VEGF165 и Ang-1, на 14-е сутки после терапии приводило к уменьшению очагов некроза и очаговой пролиферации микрососудов в мышцах бедра; на 42-е – к усиленному новообразованию сосудов микроциркуляторного русла, ослаблению ишемических и фибротических изменений мышечной ткани, регенерации миобластов (рисунок, *n, o*). В мышцах голени экспериментальных животных наблюдалась аналогичная морфологическая картина: на 14-е сутки после лечения выявлялась очаговая пролиферация микрососудов мышечных волокон; на 42-е – усиленное новообразование кровеносных сосудов капиллярного типа, ослабление ишемических и фибротических изменений мышечной ткани, регенерация миобластов (рисунок, *q, r*).

Задняя конечность		Срок наблюдения, сутки		
		до введения / 28 после операции	14 после введения / 42 после операции	42 после введения / 70 после операции
Здоровая	бедро			
	голень			
ХИНК	бедро			
	голень			
ХИНК + VEGF165/ Ang-1	бедро			
	голень			

Морфологическая структура скелетных мышц бедра и голени опытных крыс: *a–f* – гистологическая картина без особенностей; *g, j, m, p* – мышечные волокна с признаками ишемии и атрофии (овал); *h, k* – мышечные волокна с признаками ишемии (овал); *i, l* – мышечные волокна с признаками ишемии и атрофии (жирная стрелка), фиброз стромы (тонкая стрелка); *n, q, o, r* – пролиферация сосудов (жирная стрелка), очаги регенерирующих миобластов (тонкая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 50 мкм

Morphological structure of skeletal muscles of the thigh and lower leg of experimental rats: *a–f* – histological picture without features; *g, j, m, p* – muscle fibers with signs of ischemia and atrophy (oval); *h, k* – muscle fibers with signs of ischemia (oval); *i, l* – muscle fibers with signs of ischemia and atrophy (thick arrow), stroma fibrosis (thin arrow); *n, q, o, r* – vascular proliferation (thick arrow), foci of regenerating myoblasts (thin arrow). Stained with hematoxylin and eosin, scale – 50 μm

Выводы

1. Комбинированная плазмидная конструкция pcDNA_VEGF165/Ang-1 в условиях моделирования экспериментальной хронической недостаточности артериального кровоснабжения конечности обладает выраженным ангиогенным действием.

2. Однократное локальное введение pcDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг в ишемизированную скелетную мышцу лабораторных животных начиная с 14-х суток после терапии стимулирует образование сосудов микроциркуляторного русла и статистически значимое увеличение количества капилляров.

3. Применение генотерапевтической субстанции pcDNA_VEGF165/Ang-1 позволяет к 28-м суткам наблюдения полностью восстановить нарушенное кровоснабжение в мышцах бедра и голени нижней конечности крыс, формирует условия для поддержания долговременного положительного эффекта до завершения эксперимента (42-е сутки) с сохранением количества кровеносных сосудов в одном мышечном волокне не ниже показателя, характерного для здоровой ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках отдельного проекта фундаментальных и прикладных исследований НАН Беларуси (№ ГР 20230113).

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of a separate project of fundamental and applied research of the National Academy of Sciences of Belarus (No. GR 20230113).

Список использованных источников

- Adam, D. J. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial / D. J. Adam, J. D. Beard, T. Cleveland // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, N 9501. – P. 1925–1934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67704-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67704-5)
- Богдан, В. Г. Стимуляция ангиогенеза в комплексном лечении пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей / В. Г. Богдан, С. Г. Лепешко // *Военная медицина*. – 2017. – № 2. – С. 117–119.
- Ангиогенные и антиноцицептивные эффекты генотерапевтической конструкции pcDNA_VEGF165 в условиях хронической ишемии конечности в эксперименте *in vivo* / В. Г. Богдан, А. С. Доронькина, И. П. Жаворонок [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 2. – С. 138–147.
- Биологический потенциал генно-инженерной конструкции, кодирующей ген фактора роста эндотелия сосудов человека / В. Г. Богдан, А. Г. Полешко, А. Ю. Мисюкевич [и др.] // *Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сэрыя медыцынскіх навук*. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 95–103.
- Gene-based therapies in patients with critical limb ischemia / P. Kitrou, D. Karnabatidis, E. Brountzos [et al.] // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2017. – Vol. 17, N 4. – P. 449–456. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1289170>
- Giacca, M. VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond / M. Giacca, S. Zacchigna // *Gene Therapy*. – 2012. – Vol. 19, N 6. – P. 622–629. <https://doi.org/10.1038/gt.2012.17>
- Опыт применения терапевтического ангиогенеза препаратом «Неоваскулген» у пациентов с нешунтабельным поражением артерий нижних конечностей / В. Ю. Михайличенко, А. Б. Цатурян, С. М. Хизриев [и др.] // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 55–60.
- The role of endothelial cell-pericyte interactions in vascularization and diseases / G. Li, J. Gao, P. Ding, Y. Gao // *Journal of Advanced Research*. – 2025. – Vol. 67. – P. 269–288. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.016>
- Антиноцицептивная эффективность использования комбинированной плазмидной конструкции pcDNA_VEGF165-Ang-1 у животных с экспериментальной ишемией задних конечностей / В. Г. Богдан, А. С. Доронькина, И. П. Жаворонок [и др.] // *Хирургия. Восточная Европа*. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 363–371.
- Патогенетическая модель хронической артериальной недостаточности кровоснабжения конечности в эксперименте / В. Г. Богдан, А. С. Доронькина, И. П. Жаворонок [и др.] // *Хирургия. Восточная Европа*. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 38–48.

References

- Adam D. J., Beard J. D., Cleveland T., Bell J., Bradbury A. W., Forbes J. F. [et al.]. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005. vol. 366, no. 9501, pp. 1925–1934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67704-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67704-5)
- Bogdan V. G., Lepeshko S. G. Stimulation of angiogenesis in treatment of patients with chronic arterial insufficiency of the lower limbs. *Voennaya meditsina* [Military medicine], 2017, no. 2, pp. 117–119 (in Russian).
- Bogdan V. G., Doron'kina A. S., Zhavoronok I. P., Fedorova E. V., Filippovich T. A., Lepeshko S. G., Man'kovskaya S. V. Angiogenic and antinociceptive effects of the genotherapy construction pcDNA_VEGF165 in the conditions of chronic limb ischemia in an *in vivo* experiment. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 2, pp. 138–147 (in Russian).

4. Bogdan V. G., Poleshko A. G., Misyukevich A. Yu., Smirnov A. A., Sukhoveeva S. V., Yantsevich A. V. Biological potential of a genetic engineering construction encoding the gene for the human vascular endothelium growth factor. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 2, pp. 95–103 (in Russian).
5. Kitrou P., Karnabatidis D., Brountzos E., Katsanos K., Reppas L., Spiliopoulos S. Gene-based therapies in patients with critical limb ischemia. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2017, vol. 17, no. 4, pp. 449–456. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1289170>
6. Giacca M., Zacchigna S. VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond. *Gene Therapy*, 2012, vol. 19, no. 6, pp. 622–629. <https://doi.org/10.1038/gt.2012.17>
7. Mikhailichenko V. Yu., Tsaturyan A. B., Khizriev S. M., Pilipchuk A. A., Letyuk D. V., Samarin S. A. Experience with therapeutic angiogenesis in patients with non-by passable lesion of arteries of lower extremities. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik* [Tauride Medical and Biological Bulletin], 2022, vol. 25, no. 2, pp. 55–60.
8. Li G., Gao J., Ding P., Gao Y. The role of endothelial cell-pericyte interactions in vascularization and diseases. *Journal of Advanced Research*, 2025, vol. 67, pp. 269–288. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.016>
9. Bogdan V. G., Doron'kina A. S., Zhavoronok I. P., Lepeshko S. G., Man'kovskaya S. V., Yantsevich A. V. Antinociceptive efficacy of using a combined plasmid construct VEGF165-ANG-1 in animals with experimental hindlimb ischemia. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa = Surgery. Eastern Europe*, 2024, vol. 13, no. 3, pp. 363–371 (in Russian).
10. Bogdan V. G., Doron'kina A. S., Zhavoronok I. P., Fedorova E. V., Filippovich T. A., Lepeshko S. G., Man'kovskaya S. V. Pathogenetic model of chronic arterial insufficiency of blood supply to a limb in an experiment. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa = Surgery. Eastern Europe*, 2024, vol. 13, no. 1, pp. 38–48 (in Russian).

Информация об авторах

Богдан Василий Генрихович – д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь Отделения медицинских наук НАН Беларуси (пр-т Независимости, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: medic@presidium.bas-net.by

Филипович Татьяна Александровна – ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: semionik88@mail.ru

Фёдорова Екатерина Викторовна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: katerina.minsk@mail.ru

Жаворонок Ирина Петровна – канд. биол. наук, заведующий центра изучения боли. Институт физиологии НАН Беларуси. E-mail: iri8308@yandex.ru

Доронькина Анастасия Сергеевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Лепешко Станислав Геннадьевич – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: beetrostan@live.com

Маньковская Светлана Владимировна – заместитель директора по научной и инновационной работе. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mankovskaya_svet@mail.ru

Information about the authors

Vasily G. Bogdan – D. Sc. (Med.), Professor, Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: medic@presidium.bas-net.by

Tatyana A. Filipovich – Senior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: semionik88@mail.ru

Ekaterina V. Fiodorova – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: katerina.minsk@mail.ru

Irina P. Zhavoronok – Ph. D. (Biol.), Head of the Center research of pain. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus. E-mail: iri8308@yandex.ru

Anastasiya S. Doron'kina – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Stanislav G. Lepeshko – Junior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: beetrostan@live.com

Svetlana V. Man'kovskaya – Deputy Director for Scientific and Innovation Work. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mankovskaya_svet@mail.ru