

УДК [615-454.1:611.018.62]:616-089.844

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-62-68>

В. Г. БОГДАН¹, Т. А. ФИЛИПОВИЧ², Е. В. ФЕДОРОВА²,
И. П. ЖАВОРОНОК², А. С. ДОРОНЬКИНА²,
А. В. ЯНЦЕВИЧ³, С. В. МАНЬКОВСКАЯ²

Генная терапия плазмидной конструкцией VEGF165/Ang-1: оценка плотности кровеносных сосудов при хронической ишемии тазовых конечностей у крыс

¹ Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси

220072, Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, д. 66

² Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, д. 28

³ Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

220141, Республика Беларусь, Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 2

E-mail: bogdan-5@mail.ru

Статья поступила в редакцию 02.03.26; принята к печати 26.06.26

Резюме

Введение. Распространенность хронической ишемии нижних конечностей среди лиц старше 50 лет не превышает 8 %. Однако при наличии таких факторов, как курение, сахарный диабет или гипертония, риск ее развития возрастает до 30 %. В настоящем исследовании оценивается эффективность терапевтического ангиогенеза с использованием комбинированной конструкции на основе кольцевой ДНК. **Цель.** Установить в эксперименте *in vivo* особенности динамики изменения плотности кровеносных сосудов в ишемизированных мышцах тазовой конечности крыс после локального применения плазмидной конструкции, содержащей участки генов, кодирующих эндотелиальный фактор роста сосудов 165 и ангиопэтин-1 (pcDNA_VEGF165/Ang-1). **Материалы и методы.** Были сформированы три группы наблюдения: «ХИТК» (без лечения; n=12), «ХИТК + АФР» (ведение апиогенного физиологического раствора, 200 мкл; n=12), экспериментальная «ХИТК + VEGF165/Ang-1» (ведение pcDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг/жив.; n=24). Введение растворов осуществляли однократно внутримышечно в правую тазовую конечность животного. Проведено иммуногистохимическое исследование ткани скелетных мышц бедра и голени с использованием моноклональных антител к клеткам эндотелия кровеносных сосудов CD31 и к гладкомышечному α-актину (α-SMA). **Результаты.** Применение комбинированной плазмиды VEGF165/Ang-1 приводило к статистически значимой стимуляции ангиогенеза и артериогенеза, что позволило полностью восстановить сосудистую плотность в ишемизированной конечности до уровня здоровой. На фоне стойкого ишемического снижения количества микрососудов в контрольных группах («ХИТК» и «ХИТК + АФР») генная терапия обеспечила устойчивый прирост сосудистой сети. К 28-м суткам плотность CD31-позитивных капилляров в бедре и голени возросла на 55,3 % и 33,3 %, а плотность α-SMA-позитивных артериол – на 42,2 % и 44,5 % соответственно, достигнув нормальных значений. **Заключение.** Применение отечественной плазмидной конструкции, содержащей гены белков-активаторов ангиогенеза VEGF165 и Ang-1 (pcDNA_VEGF165/Ang-1), при хронической ишемии тазовых конечностей у крыс ускоряет капиллярогенез и артериогенез в ишемизированных мышцах голени, начиная с 14-х суток, а в мышцах бедра – с 28-х суток после введения, о чем свидетельствует достоверное повышение значений плотности CD31-позитивных капилляров и α-SMA-позитивных артериол.

Ключевые слова: хроническая ишемия тазовых конечностей, генная терапия, комбинированная плаزمида, плотность кровеносных сосудов, крыса

Для цитирования: Богдан В. Г., Филипович Т. А., Федорова Е. В., Жаворонок И. П., Доронькина А. С., Янцевич А. В., Маньковская С. В. Генная терапия плазмидной конструкцией VEGF165/Ang-1: оценка плотности кровеносных сосудов при хронической ишемии тазовых конечностей у крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2026. Т. 25, № 3. С. 62–68. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-62-68>.

VASILIIY G. BOGDAN¹, TATIANA A. FILIPOVICH²,
EKATERINA V. FIODOROVA², IRINA P. ZHAVORONOK²,
ANASTASYA S. DORONKINA², ALEXEY V. YANTSEVICH³,
SVETLANA V. MANKOVSKAYA²

Gene Therapy Using a VEGF165/Ang-1 Plasmid Construct: Evaluation of Vascular Density in Chronic Hindlimb Ischemia in Rats

¹ National Academy of Sciences of Belarus

6B, Nezavisimosti pr., Minsk, Republic of Belarus, 220072

² Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus

28, Akademicheskaya str., Minsk, Republic of Belarus, 220072

³ Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

5, building 2, Akademika Kuprevicha str., Minsk, Republic of Belarus, 220141

E-mail: bogdan-5@mail.ru

Received 02.03.26; accepted 26.06.26

Summary

Introduction. The prevalence of chronic lower limb ischemia among individuals over 50 years of age does not exceed 8 %. However, in the presence of risk factors such as smoking, diabetes mellitus, or hypertension, the risk of its development increases to 30 %. This study evaluates the efficacy of therapeutic angiogenesis using a combined circular DNA-based construct. **Objective.** To determine, in an in vivo experiment, the features of the dynamics of blood vessel density changes in the ischemic muscles of the rat hind limb after local application of a plasmid construct containing gene segments encoding vascular endothelial growth factor 165 and angiopoietin-1 (pcDNA_VEGF165/Ang-1). **Materials and Methods.** Three observation groups were formed: «CHI» (chronic hindlimb ischemia without treatment; n=12), «CHI + PSS» (administration of pyrogen-free physiological saline, 200 µL; n=12), and the experimental «CHI + VEGF165/Ang-1» group (administration of pcDNA_VEGF165/Ang-1 at a dose of 100 µg/animal; n=24). The solutions were administered once intramuscularly into the animal's right hindlimb. An immunohistochemical examination of the skeletal muscle tissue of the thigh and lower leg was performed using monoclonal antibodies against blood vessel endothelial cells (CD31) and against smooth muscle α-actin (α-SMA). **Results.** The use of the combined VEGF165/Ang-1 plasmid led to a statistically significant stimulation of angiogenesis and arteriogenesis, which made it possible to completely restore vascular density in the ischemic limb to the level of a healthy limb. In contrast to the persistent ischemic decrease in the number of microvessels in the control groups («CHI» and «CHI + PSS»), gene therapy ensured a steady increase in the vascular network. By day 28, the density of CD31-positive capillaries in the thigh and lower leg increased by 55.3 % and 33.3 %, respectively, and the density of α-SMA-positive arterioles increased by 42.2 % and 44.5 %, respectively, reaching normal values. **Conclusion.** The use of a domestic plasmid construct containing the genes of the angiogenesis-activating proteins VEGF165 and Ang-1 (pcDNA_VEGF165/Ang-1) in chronic hindlimb ischemia in rats accelerates capillarogenesis and arteriogenesis in ischemic lower leg muscles starting from day 14, and in the thigh muscles from day 28 after administration, as evidenced by a significant increase in the density values of CD31-positive capillaries and α-SMA-positive arterioles.

Keywords: chronic ischemia of the hindlimbs, gene therapy, combined plasmid, blood vessel density, rat

For citation: Bogdan V. G., Filipovich T. A., Fiodorova E. V., Zhavoronok I. P., Doronkina A. S., Yantsevich A. V., Mankovskaya S. V. Gene therapy using a VEGF165/Ang-1 plasmid construct: evaluation of vascular density in chronic hindlimb ischemia in rats. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2026;25(3):62–68. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-62-68>.

Введение

Данные современных медицинских изданий показывают, что хроническую ишемию нижних конечностей диагностируют почти у 8 % лиц старше 50 лет, а при наличии негативных факторов (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия) частота ее встречаемости возрастает до 30 % [1–3]. Несмотря на развитие терапевтических и хирургических методов лечения данной патологии, ежегодно регистрируется более 100 тыс. ампутаций у пациентов этой категории [4, 5]. Применение ангиогенных факторов роста, их генов или стволовых клеток, вызывающих стимуляцию роста новых со-

судов в ишемизированных мышцах, в настоящее время является альтернативным и эффективным способом решения этой проблемы. Современные исследования рассматривают генную терапию в качестве перспективной стратегии лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. При этом в качестве наиболее безопасного технологического инструмента для доставки целевого продукта предпочтение отдают векторным конструкциям на основе кольцевой ДНК (плазмиды), кодирующим определенный белок или несколько белков и обладающим выраженными терапевтическими эффектами [6–11].

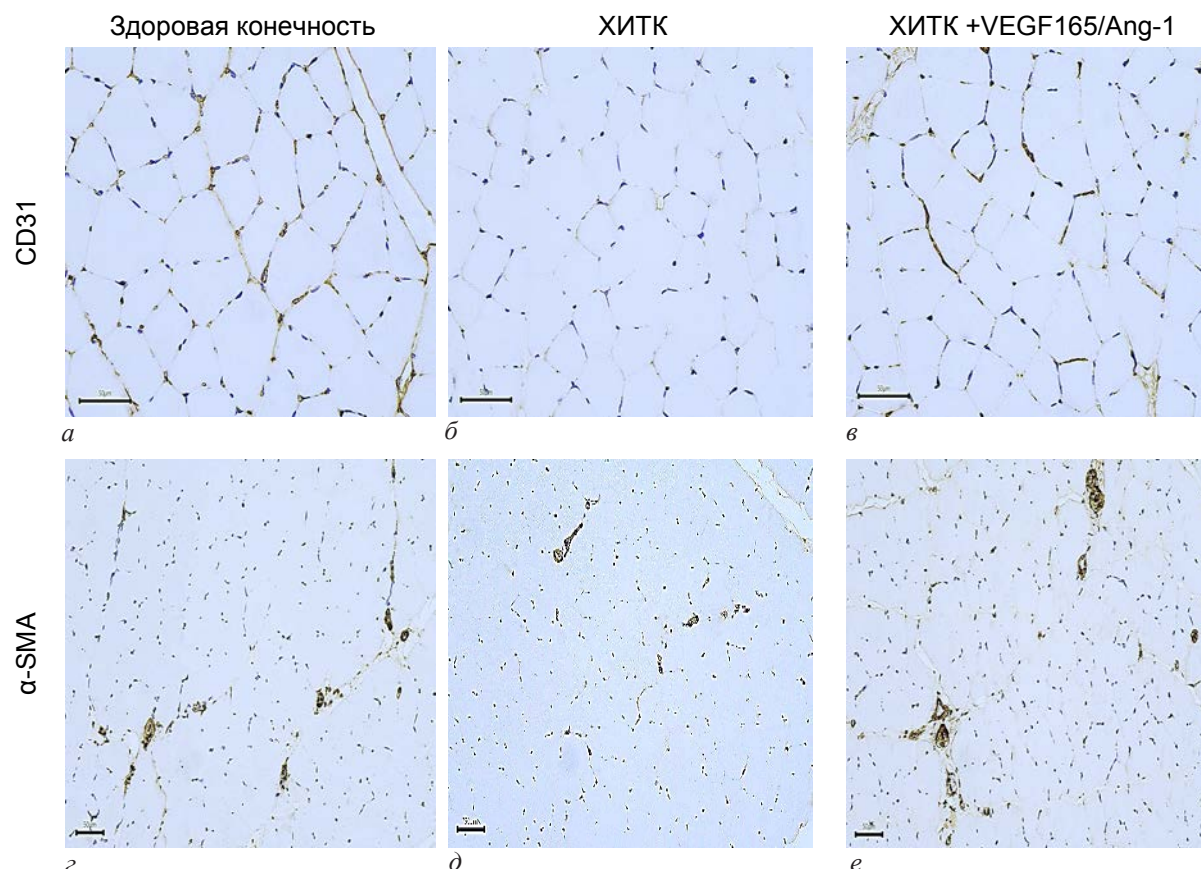


Рис. 1. Положительная иммуногистохимическая реакция к маркерам CD31 (а–в) и α -SMA (г–е) в микрососудах мышц бедра крыс на 42-е сутки эксперимента. Иммуногистохимическое окрашивание, шкала – 50 мкм: а, г – здоровая конечность; б, д – группа «ХИТК» (оперированная конечность); в, е – группа «ХИТК+VEGF165/Ang-1».

Fig. 1. Positive immunohistochemical reaction for CD31 (a–v) and α -SMA (g–e) markers in the microvessels of the rat thigh muscles on 42 day of the experiment. Immunohistochemical staining; scale – 50 μ m: a, g – healthy limb; б, д – «CHI» group (operated limb); в, е – «CHI+VEGF165/Ang-1» group

Цель исследования – установить в эксперименте *in vivo* особенности динамики изменения плотности кровеносных сосудов в ишемизированных мышцах тазовой конечности крыс после локального применения плазмидной конструкции, содержащей участки генов, кодирующих эндотелиальный фактор роста сосудов 165 и ангиопоэтин-1 (pcDNA_VEGF165/Ang-1).

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили 48 половозрелых особей крыс-самцов Вистар (8 месяцев) массой 500–530 г. Животные содержались в условиях вивария при стандартном температурном режиме ($22,0 \pm 1,0$ °C), световом цикле 12/12 ч и свободном доступе к корму и воде. Проведение эксперимента одобрено Комитетом по биоэтике государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси» (протокол № 1 от 24.01.2024).

Комбинированная генотерапевтическая конструкция – кольцевая ДНК, содержащая участки генов белков-активаторов ангиогенеза VEGF165 и Ang-1 (pcDNA_VEGF165/Ang-1), разработана (уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение № а 20250016 от 31.03.2025) и передана в виде стерильного раствора для инъекций с концентрацией 1 мг/мл.

Модель хронической ишемии создавали на правой тазовой конечности крыс (патент на изобретение BY 24578) [12]. На 28-е сутки животных разделили на три группы: без лечения (ХИТК), с введением физраствора (ХИТК + АФР) и с введением препарата pcDNA_VEGF165/Ang-1 (ХИТК + pcDNA_VEGF165/Ang-1). Препараты вводили однократно внутримышечно в объеме 200 мкл. Забор тканей проводили до инъекции раствора, а также на 7, 14, 28 и 42-е сутки после него (общий срок наблюдения – 70 суток).

Для определения количества капилляров и артериол в мышечной ткани выполняли иммуногистохимическое (ИГХ) исследование на парафиновых срезах с применением моноклональных антител к CD31 и к гладкомышечному α -актину (α -SMA) согласно протоколам фирмы-производителя («Zeta Corporation»; США). Результаты ИГХ реакции визуализировали с использованием набора 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit IgG Detection System («Elabscience», КНР). Оценку плотности кровеносных сосудов (количество сосудов в 1 мм²) проводили путем подсчета CD31-позитивных капилляров и α -SMA-позитивных артериол в максимально возможном количестве неперекрывающихся полей зрения в каждом микропрепарате при 200-кратном увеличении на световом микроскопе Optec BK 5000 (КНР).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программного пакета Statistica 12.0. (StatSoft, Inc). Нормальность распределения оцени-

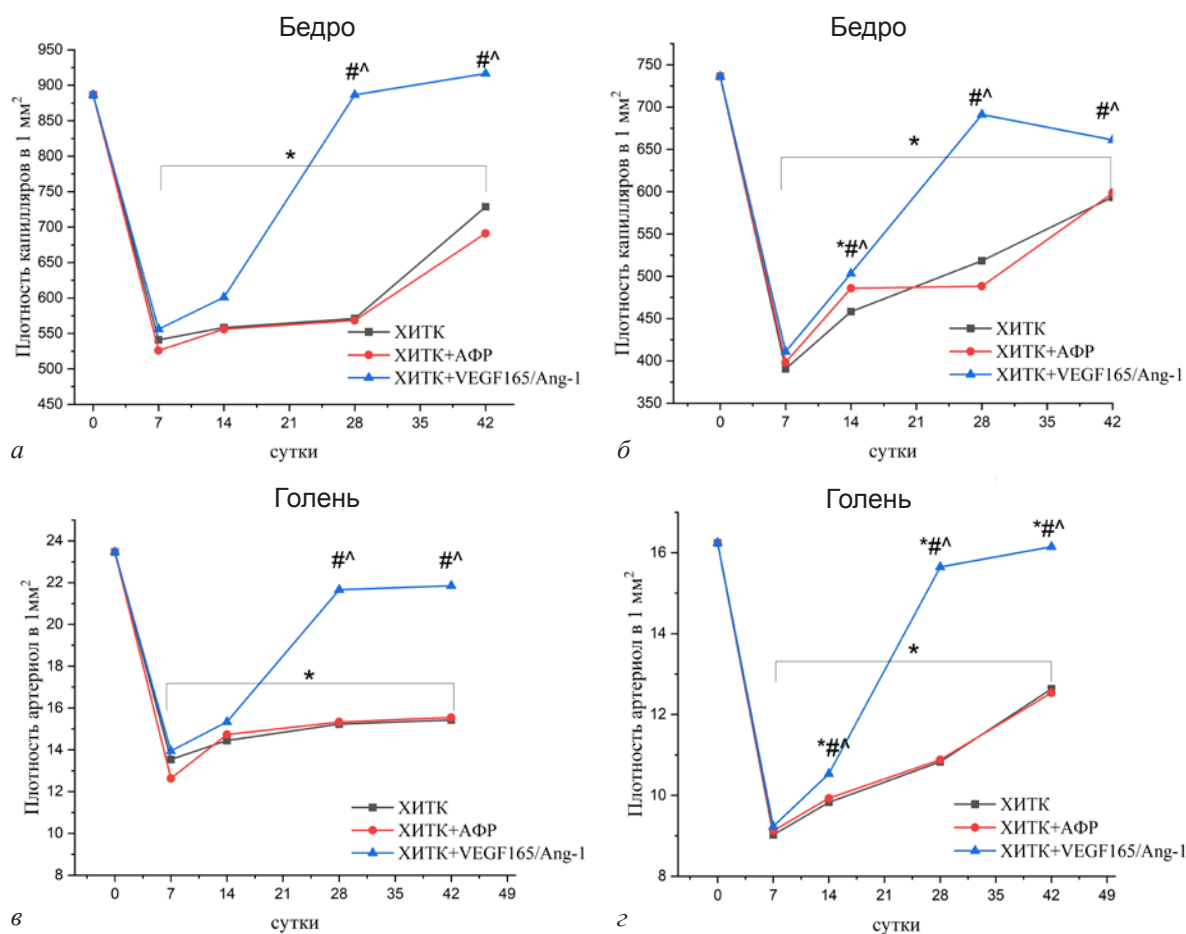


Рис. 2. Динамика CD31+ (а, б) и α -SMA+ сосудов (в, г) в бедре и голени тазовой конечности крыс экспериментальных групп: а, в – динамика плотности CD31- и α -SMA-позитивных сосудов в бедре; б, г – динамика плотности CD31- и α -SMA-позитивных сосудов в голени. * – $p < 0,05$ по отношению к показателям для здоровой конечности; # – для группы «ХИТК»; ^ – для группы «ХИТК+АФР»

Fig. 2. Dynamics of CD31+ (a, б) and α -SMA+ vessels (в, г) in the thigh and lower leg of the rat hindlimbs in the experimental groups: а, в – dynamics of the density of CD31- and α -SMA-positive vessels in the thigh; б, г – dynamics of the density of CD31- and α -SMA-positive vessels in the lower leg. * – $p < 0.05$ relative to the values for the healthy limb, # – for the «CHI» group, ^ – for the «CHI+PSS» group

вали с применением критерия Колмогорова – Смирнова ($p \leq 0,05$). Межгрупповые различия количественных признаков определяли с помощью U-критерия теста Манна – Уитни при уровне значимости $p \leq 0,05$. Данные представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентиля.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам ИГХ окрашивания срезов скелетных мышц тазовых конечностей крыс с антителом к CD31 во всех случаях определялась равномерная интенсивная реакция. Также в мышцах выявлена положительная реакция и к маркеру α -SMA, продукт реакции которого накапливался как в гладкомышечных клетках сосудов, так и в клетках фибробластического ряда. Интенсивность экспрессии антитела к α -SMA варьировала от умеренной до выраженной. На рис. 1 представлены результаты ИГХ окрашивания срезов мышц бедра крыс с антителами к CD31 (а–в) и α -SMA (г–е) на 42-е сутки эксперимента в опытных группах.

В ходе исследования в группе «ХИТК» к 7-м суткам эксперимента зафиксировано значительное снижение плотности CD31-позитивных капилляров в ишемизированных мышцах бедра и голени

крыс. Так, в мышцах бедра отмечено уменьшение значений на 39 %, а в мышцах голени на 47 % относительно соответствующих показателей, характерных для здоровой конечности ($p = 0,001$). При дальнейшем наблюдении значимых изменений плотности капилляров не зафиксировано. Лишь к 42-м суткам (70-е сутки соответственно после оперативного вмешательства по моделированию ишемии) плотность CD31-позитивных капилляров увеличивалась, но не достигала показателей нормы и составляла 82,2 % в мышцах бедра и 80,6 % в мышцах голени от значений здоровой конечности ($p = 0,001$; рис. 2, а, б).

Положительная динамика прироста капилляров указывала на развитие компенсаторно-приспособительных механизмов в скелетных мышцах. Вместе с тем потенциал указанных биологических реакций в разработанной экспериментальной модели ишемии был недостаточен для полного восстановления артериального кровоснабжения конечности.

Введение апиrogenного физиологического раствора животным на всех сроках наблюдения после моделирования ишемии не оказало статистически значимого влияния на изменение количества кровеносных сосудов в мышечной ткани бедра и голени

оперированной конечности в сравнении с группой «ХИТК» ($p>0,05$) (рис. 2, а, б).

Локальное внутримышечное введение крысам раствора комбинированной плазмиды pcDNA_VEGF165/Ang-1 на 7-е сутки эксперимента характеризовалось стабильными значениями плотности кровеносных микрососудов в мышечной ткани бедра и голени относительно групп «ХИТК» и «ХИТК+АФР» ($p>0,05$). Начиная с 14-х суток наблюдался статистически значимый прирост плотности сосудов микроциркуляторного русла у животных в мышцах голени на 9,8 % ($p=0,01$) относительно группы «ХИТК», однако данный показатель не достигал значений, характерных для здоровой конечности. К 28-м суткам зафиксировано значительное увеличение плотности CD-31 позитивных капилляров в ишемизированной ткани бедра на 55,3 % ($p=0,01$) и голени на 33,3 % ($p=0,01$) по отношению к оперированной конечности в группе «ХИТК», с отсутствием статистически значимых отличий от показателей для здоровой конечности ($p>0,05$). К 42-м суткам в мышечной ткани оперированной конечности крыс после введения раствора pcDNA_VEGF165/Ang-1 сохранялась тенденция повышения плотности микрососудов как в бедре (на 25,8 %, $p=0,01$), так и в голени (на 11,4 %, $p=0,01$) по отношению к соответствующим данным в группе «ХИТК» (рис. 2, а, б).

Результаты количественного анализа α -SMA-позитивных артериол в мышцах грызунов продемонстрировали аналогичную динамику (рис. 2, в, з).

К 7-м суткам после начала лечения статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось. Во всех экспериментальных группах плотность артериол в оперированной конечности составила порядка 40–46 %, что в 1,5–2 раза ниже значений интактной конечности ($p=0,001$). К 14-м суткам в группах с ишемией и с введением физраствора фиксировалось устойчивое достоверное отставание плотности артериол, позитивных по α -SMA, от показателей неповрежденной конечности ($p=0,001$). В то же время в группе «ХИТК+VEGF165/Ang-1» по сравнению с группой «ХИТК» медиана плотности артериол в скелетных мышцах голени грызунов статистически значимо увеличилась на 7,2 % (с 9,8 (9,0; 10,8) до 10,5 (9,0; 12,6) на 1 мм²; $p=0,04$, рис. 2, з). К 28-м суткам плотность α -SMA-позитивных артериол на фоне введения раствора pcDNA_VEGF165/Ang-1 в ишемизированных мышцах крыс продолжала увеличиваться, что привело к нарастанию вышеуказанного показателя как в мышечной ткани бедра на 42,2 % (с 15,2 (14,4; 16,2) до 21,7 (19,9; 23,5) на 1 мм²; $p=0,001$, рис. 1, в), так и голени на 44,5 % (с 10,8 (9,0; 14,4) до 15,6 (14,4; 16,2) на 1 мм²; $p=0,001$, рис. 1, з) относительно таковых в группе «ХИТК», при этом данные статистически не отличались от значений, характерных для здоровой конечности ($p>0,05$). К 42-м суткам в группе «ХИТК+VEGF165/Ang-1» отмечена повышенная плотность артериол в мышечной ткани бедра и голени задней конечности грызунов, значения которых значительно превышали соответствующие показатели для оперированной конечности в группах «ХИТК» и «ХИТК+АФР» и статистически значимо

не отличались от таковых для здоровой конечности ($p>0,05$) (рис. 2, в, з).

Терапевтический ангиогенез представляет собой инновационную стратегию в лечении ишемических заболеваний, которая направлена на стимуляцию роста и ремоделирования кровеносных сосудов в поврежденных тканях. Одним из способов, направленных на стимуляцию неоангиогенеза, является применение генно-инженерных конструкций на основе кольцевой ДНК. Механизм действия основан на доставке в ядро клетки генов, кодирующих факторы роста и обладающих ангиогенной активностью, с целью увеличения их локальной экспрессии. К настоящему времени проведен ряд биомедицинских исследований, демонстрирующих эффективность генной терапии при хронической ишемии нижних конечностей [6, 7, 10, 13–15]. При этом выявлены преимущества одновременного введения двух генотерапевтических препаратов по сравнению с однокомпонентной конструкцией [10, 13–18]. Лучшие результаты комбинированной генной терапии, скорее всего, обусловлены сложностью механизма неоваскуляризации, включающего процессы стабилизации матрикса, пролиферации, миграции и апоптоза различных типов клеток под действием сразу нескольких факторов роста, обеспечивая формирование нового функционального зрелого кровеносного сосуда.

В проведенном нами исследовании изучен ангиогенный потенциал оригинальной комбинированной плазмидной конструкции, несущей гены, кодирующие эндотелиальный фактор роста (VEGF165) и ангиопоэтин-1 (Ang-1). В рамках экспериментального исследования хронической недостаточности артериального кровоснабжения тазовой конечности у крыс проведена количественная оценка плотности кровеносных сосудов с использованием антител к CD31 и α -SMA. Установлено, что количество положительных CD31- и α -SMA-сосудов, начиная с 14-х суток после введения комбинированной плазмиды pcDNA_VEGF165/Ang-1, значительно возрастало в ишемизированных мышцах голени крыс. В аналогичной работе на модели ишемии тазовой конечности у мышей исследовано сочетанное применение смеси двух плазмид, экспрессирующих фактор роста гепатоцитов и ангиопоэтина-1. Оказалось, что к 15-м суткам после внутримышечного введения препарата в опытной группе по сравнению с контрольной плотность капилляров (CD31+ сосудов) была достоверно выше, а показатель плотности артериол (α -SMA+ сосудов) показал лишь тенденцию к увеличению [13]. Возможно, генно-инженерная конструкция pcDNA_VEGF165/Ang-1 обладает более выраженным ангиогенным потенциалом. В период с 28-х и вплоть до 42-х суток наблюдения в группе «ХИТК+VEGF165/Ang-1» выявлена высокая плотность новообразованных капилляров и артериол в мышцах бедра и голени, значения которых не отличались от показателей, характерных для здоровой конечности. Полученные данные указывают на пролонгированный ангиогенный эффект генетической конструкции на основе кольцевой ДНК в эксперименте *in vivo*.

Заключение

В рамках экспериментального исследования проведена оценка плотности кровеносных сосудов в мышцах тазовой конечности у крыс, которая подтвердила достоверность как самой модели ишемии с существенным снижением данных показателей в оперированных конечностях, так и эффективность локального применения комбинированной плазмидной конструкции, содержащей участки генов белков-активаторов ангиогенеза VEGF165 и Ang-1, для восстановления артериального кровоснабжения.

Конфликт интересов / Conflict of Interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках отдельного проекта фундаментальных и прикладных научных исследований «Разработка новых модуляторов ангиогенеза на основе кольцевых ДНК с целью создания перспективных генотерапевтических средств для лечения ишемии конечностей» (регистрационный номер 20230178). / The work was carried out as a part of a fundamental and applied research project «Development of New Angiogenesis Modulators Based on Circular DNA for The Creation of Promising Gene Therapy Drugs for The Treatment of Limb Ischemia» (registration number 20230178).

Литература / References

1. Богдан В. Г., Лепешко С. Г. Стимуляция ангиогенеза в комплексном лечении пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей // Военная медицина. 2017. № 2. С. 117–119. [Bogdan VG, Lepeshko SG. Stimulation of angiogenesis in treatment of patients with chronic arterial insufficiency of the lower limb. *Military medicine*. 2017;(2):117–119. (In Russ.)].
2. Григорьева А. И. Хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей. Современное амбулаторное лечение // Моск. хирург. журн. 2022. № 5. С. 43–51. [Grigorieva AI. Chronic obliterating diseases of the arteries of the lower extremities. *Modern outpatient treatment*. *Moscow Surgical Journal*. 2022;(5):43–51. (In Russ.)]. Doi: 10.17238/2072-3180-2022-43-51.
3. Froud JJJ, Landin M, Wafi A, et al. Rate and predictors of disease progression in patients with conservatively managed intermittent claudication: a systematic review. *Ann. Vasc. Surg.* 2025;112:183–192. Doi: 10.1016/j.avsg.2024.12.009.
4. Pavlov VM, Fedotova AY, Shinelev MV, et al. Pathological changes in the gastrocnemius muscle throughout hind limb ischemia modeling in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;177(1):26–29. Doi: 10.1007/s10517-024-06124-w.
5. Samatoshenkov IV, Aimaletdinov AM, Zakirova EY, et al. The combined delivery of the Vegf, Ang, and Gdnf genes stimulates angiogenesis and improves post-ischemic innervation and regeneration in skeletal muscle. *Curr. Issues. Mol. Biol.* 2024;46(8):8611–8626. Doi: 10.3390/cimb46080507.
6. Михайличенко В. Ю., Цатурян А. Б., Хизриев С. М. и др. Опыт применения терапевтического ангиогенеза препаратом «Неоваскулген» у пациентов с нешунтабельным поражением артерий нижних конечностей. *Таврический медико-биологический вестник*. 2022. Т. 25, № 2. С. 55–60. [Mykhaylichenko VYu, Tsaturyan AB, Khizriev SM, et al. Experience with therapeutic angiogenesis in patients with non-bypassable lesion of arteries of lower extremities. 2022;25(2):55–60. (In Russ.)]. Doi: 10.37279/2070-8092-2022-25-2-55-60.
7. Shoji K, Kitamura M, Yoshida S, et al. Risk factors for progression to chronic limb-threatening ischemia after endovascular therapy in patients with claudication. *Vasc. Med.* 2025;30(5):568–576. Doi: 10.1177/1358863X251349771.
8. Okazaki RA, Rizvi SH, Bretón-Romero R, et al. Novel microRNA pathways of impaired angiogenesis in human peripheral artery disease adipose tissue. *Vasc Med.* 2025;30(5):537–544. Doi: 10.1177/1358863X251359542.
9. Maeda S, Kawamura T, Sasaki M, et al. Intravenous infusion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves tissue perfusion in a rat hindlimb ischemia model. *Sci. Rep.* 2022;12(1):16986. Doi: 10.1038/s41598-022-18485-1.
10. Khachigian LM, Varcoe RL, Suoranta T, et al. Gene therapeutic strategies for peripheral artery disease and new opportunities provided by adeno-associated virus vectors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2023;43(6):836–851. Doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318902.
11. Богдан В. Г., Полешко А. Г., Мисюкевич А. Ю. и др. Биологический потенциал генно-инженерной конструкции, кодирующей ген фактора роста эндотелия сосудов человека // Извест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. 2024. Т. 21, № 2. С. 95–103. [Bogdan VG, Poleshko AG, Misiukevich AY, et al. Biological potential of a genetic engineering construction encoding the gene for the human vascular endothelium growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2024;21(2):95–103. (In Russ.)]. Doi: 10.29235/1814-6023-2024-21-2-95-103.
12. Богдан В. Г., Доронькина А. С., Жаворонок И. П. и др. Патент BY 24578. Способ моделирования хронической ишемии задней конечности у лабораторной крысы // Ин-т физиол. НАН Беларуси. Опубликовано 15.04.2025. [Bogdan VG, Doronkina AS, Zhavoronok IP, et al. Method for modeling chronic hindlimb ischemia in a laboratory rat. Patent 24578, BY;2025. (In Russ.)].
13. Рубина К. А., Семина Е. В., Дыйканов Д. Т. и др. Эффективность сочетанного использования плазмидных конструкций, содержащих гены HGF и ангиопоэтина-1, для восстановления кровотока в ишемизированных тканях // Гены & Клетки. 2018. Том XIII, № 1. С. 56–64. [Rubina KA, Semina EV, Diykanov DT, et al. Efficacy of combined use of plasmid constructs containing HGF and angiopoietin-1 genes to restore blood flow in ischemic tissues. *Genes & Cells*. 2018; XIII(1):56–64. (In Russ.)]. Doi: 10.23868/201805006.
14. Baré P, Antkiewicz M, Frączkowska-Sioma K, et al. Two-stage gene therapy (VEGF, HGF and ANG1 Plasmids) as adjunctive therapy in the treatment of critical lower limb ischemia in diabetic foot syndrome. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2022;19(19):12818. Doi: 10.3390/ijerph191912818.
15. Zhang T, Zhu B, Deng S, et al. SDF-1α mRNA therapy in peripheral artery disease. *Angiogenesis*. 2025;28(3):26. Doi: 10.1007/s10456-025-09979-3.
16. Skóra, JP, Antkiewicz M, Kupczyńska D, et al. Local intramuscular administration of ANG1 and VEGF genes using plasmid vectors mobilizes CD34+ cells to peripheral tissues and promotes angiogenesis in an animal model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;143:112186.
17. Богдан В. Г., Федорова Е. В., Филипович Т. А. и др. Индуцированный ангиогенез при локальном использовании плазмидных конструкций VEGF165 и Ang-1 в условиях экспериментальной хронической ишемии нижних конечностей // Хирургия. Восточная Европа. 2025. Т. 14, № 3. С. 409–420. [Bogdan VG, Fedorova EV, Filipovich TA, et al. Induced

angiogenesis with local use of plasmid constructs VEGF165 and Ang-1 in conditions of experimental chronic lower limb ischemia. Surgery. Eastern Europe. 2025;14(3):409–420. (In Russ.)]. Doi: 10.34883/PI.2025.14.3.006.

18. Богдан В. Г., Доронькина А. С., Жаворонок И. П. и др. Ангиогенные и антиноцицептивные эффекты генотерапевтической конструкции pcDNA_VEGF165 в условиях хронической ишемии конечности в эксперименте in vivo // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. 2024. Т. 68, № 2. С. 138–147. [Bogdan VG, Doronkina AS, Zhavoronok IP, et al. Angiogenic and antinociceptive effects of the gene therapeutic construct pcDNA_VEGF165 under conditions of chronic limb ischemia in an in vivo experiment. Reports of the National Academy of Sciences of Belarus. 2024;68(2):138–147. (In Russ.)]. Doi: 10.29235/1561-8323-2024-68-2-138-147.

Информация об авторах

Богдан Василий Генрихович – д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь Отделения медицинских наук, Национальная академия наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь, e-mail: bogdan-5@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7849-6497.

Филипович Татьяна Александровна – канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник, Центр морфологических исследований, Минск, Республика Беларусь, e-mail: semionik88@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4821-5847.

Федорова Екатерина Викторовна – научный сотрудник, Центр морфологических исследований, Минск, Республика Беларусь, e-mail: katerina.minsk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3592-6252.

Жаворонок Ирина Петровна – канд. биол. наук, доцент, зав. Центра изучения боли, Институт физиологии, Национальная академия наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь, e-mail: ri8308@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9982-0719.

Доронькина Анастасия Сергеевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Центра изучения боли, Институт физиологии, Национальная академия наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь, e-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8914-5166.

Янцевич Алексей Викторович – канд. хим. наук, доцент, директор Института биоорганической химии, Национальная

академия наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь, e-mail: al.yantsevich@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6786-3589.

Маньковская Светлана Владимировна – канд. биол. наук, доцент, зам. директора по научной и инновационной работе Института физиологии, Национальная академия наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь, e-mail: mankovskaya_svet@mail.ru, ORCID: 0009-0002-6311-2918.

Author Information

Bogdan Vasily G. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Member and Secretary, Department of Medical Sciences, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: bogdan-5@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7849-6497.

Filipovich Tatiana A. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Assistant Professor, Senior Researcher, Morphological Research Center, Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: semionik88@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4821-5847.

Fedorova Ekaterina V. – Researcher, Morphological Research Center, Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: katerina.minsk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3592-6252.

Zhavoronok Irina P. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Assistant Professor; Head, Pain Research Center, Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: iri8308@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9982-0719.

Doronkina Anastasya S. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Senior Researcher, Pain Research Center, Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8914-5166.

Yantsevich Alexey V. – Candidate (PhD) in Chemical Sciences, Assistant Professor, Director, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: al.yantsevich@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6786-3589.

Mankovskaya Svetlana V. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Assistant Professor, Deputy Director for Scientific and Innovation Work, Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: mankovskaya_svet@mail.ru, ORCID: 0009-0002-6311-2918.