

ПРИМЕНЕНИЕ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© А.И. Батраева^{1*}, В.В. Бурляева², И.В. Мудрик¹, С.С. Синакаева¹, Д.И. Дегтярева², В.В. Салимов¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) и является следствием патологических изменений периферической нервной системы, микроциркуляторного русла, а также костно-суставного аппарата стопы, что представляет угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены. Сообщается, что примерно у 15% пациентов с СД развивается СДС, из них от 14 до 24% подвергаются ампутации конечностей. Также СДС вносит значительный вклад в раннюю смертность, поскольку 68% людей с ампутированными конечностями умирают в течение 5 лет. Авторы провели электронный поиск публикаций в базах данных PubMed и Elibrary. Клеточная терапия использовалась в качестве адъювантной терапии при лечении СДС. Результаты, представленные в настоящем исследовании, демонстрируют, что применение мезенхимальных стволовых клеток безопасно и эффективно без клинически значимых побочных эффектов и, следовательно, может помочь предотвратить высокие ампутации конечностей при неосложненных язвах диабетической стопы. Однако по-прежнему существует ряд проблем с согласованием наиболее применимого типа клеток, способа их введения и дозировок, что требует проведения дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; синдром диабетической стопы; стволовые клетки; язвы стопы; терапия.

THE USE OF STEM CELLS IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME: ANALYSIS OF CLINICAL DATA (REVIEW)

© Aliya I. Batraeva^{1*}, Valeriya V. Burlyayeva², Ivan V. Mudrik¹, Sabina S. Sinakaeva¹, Darya I. Degtyareva², Vadim V. Salimov¹

¹Bashkir state medical university, Ufa, Russian Federation

²A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russian Federation

Diabetic foot syndrome (DFS) is one of the most common complications of diabetes and is a consequence of pathological changes in the peripheral nervous system, microcirculatory bed, as well as the osteoarticular apparatus of the foot, which poses a threat to the development of ulcerative necrotic processes and gangrene. It is reported that approximately 15% of patients with DM develop SDS, of which 14 to 24% undergo limb amputation. SDS also contributes significantly to early mortality, as 68% of amputees die within 5 years. The authors conducted an electronic search for publications in the PubMed and Elibrary databases. Stem cell therapy has been used as adjuvant therapy in the treatment of SDS. The results presented in this study demonstrate that the use of mesenchymal stem cells is safe and effective without clinically significant side effects and, therefore, can help prevent high limb amputations in uncomplicated diabetic foot ulcers. However, there are still a number of problems with the coordination of the most applicable type of cells, the method of their administration and dosages, which requires further research.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic foot syndrome; stem cells; foot ulcers; therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из основных проблем современного здравоохранения ввиду его широкой распространенности. По данным Национального регистра СД, общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г. составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них: СД1 — 5,58% (277,1 тыс.), СД2 — 92,33% (4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.). Динамика распространенности за 13-летний период 2010→2022 г. составила при СД1 146,0→191,0/100 тыс. населения, при СД2 — 2036,2→3158,8/100 тыс. населения [1]. Синдром диабетической стопы (СДС) — осложнение СД, которое

является следствием патологических изменений периферической нервной системы, микроциркуляторного русла, а также костно-суставного аппарата стопы, что представляет угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены [2]. Сообщается, что примерно у 15% пациентов с СД развивается СДС, из них от 14 до 24% подвергаются ампутации конечностей. Также СДС вносит значительный вклад в раннюю смертность, поскольку 68% людей с ампутированными конечностями умирают в течение 5 лет [3]. По данным метаанализа, общая распространенность и заболеваемость СДС составляют 9 и 4% соответственно. Значимыми факторами риска являются длительность СД, курение, гликированный гемоглобин, заболевания периферических артерий

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

и периферическая нейропатия [4]. В клинической практике выделяют нейропатическую и нейроишемическую формы СДС [5].

СДС требует комплексного подхода со стороны врачей разных специальностей. Поражение нижних конечностей при СДС относится к компетенции как терапевтических, так и хирургических дисциплин. На сегодняшний день имеется множество методов лечения нейроишемической формы СДС, включая эндоваскулярные вмешательства и местное лечение трофических язв, однако они не всегда позволяют достичь желаемого результата и их эффект носит временный характер, что обуславливает необходимость поиска новых терапевтических подходов. В последние годы широко обсуждается клеточная терапия в различных областях медицины, включая онкологию, хирургию, неврологию, акушерство и гинекологию и др. [6]. Учитывая растущий интерес и положительные результаты применения стволовых клеток, была рассмотрена возможность их использования в терапии нейроишемической формы СДС [7].

Цель исследования — анализ клинических исследований, посвященных терапии нейроишемической формы СДС с использованием стволовых клеток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и Elibrary. Поиск производился по следующим ключевым словам: «Diabetic foot», «foot ulcer», «stem cells», «стволовые клетки», «синдром диабетической стопы», «трофические язвы». Стратегия поиска включала клинические исследования, опубликованные с момента основания базы данных по ноябрь 2022 г. Авторы независимо друг от друга провели отбор и первоначальный анализ литературы. В настоящий обзор включались клинические исследования применения различных типов стволовых клеток при нейроишемической форме СДС.

Клеточная терапия при СДС

Клеточная терапия представляет собой перспективное направление в отношении СДС, что обусловлено ее воздействием на все этапы жизнедеятельности клеток [8]. Различные типы стволовых клеток могут улучшить заживление язв стопы за счет повышения уровней экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), способствуя пролиферации клеток, ангиогенезу и образованию грануляционной ткани на поврежденных участках [9]. Кроме того, воспаление и иммунная регуляция также играют важную роль в ускорении заживления ран. В экспериментальных исследованиях было показано, что стволовые клетки способствуют улучшению клинического течения СДС, открывая новые перспективы для разработки эффективных методов лечения для клинического применения [10]. На сегодняшний день отсутствует нормативно-правовая база применения клеточной терапии. В РФ правовые аспекты применения клеточных технологий в клинической медицине не были полноценно регламентированы до 2017 г. 1 января 2017 г. вступил в силу Федеральный закон №180-ФЗ от 23.06.16 «О биомедицинских клеточных продуктах» (180-ФЗ), который является универсальным и регулирует весь спектр вопросов

использования клеточных технологий, включая отношения, связанные с разработкой, исследованиями, экспертизами, государственной регистрацией, производством и медицинским применением биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), а также регулирует вопросы донорства биологического материала для производства клеточных продуктов, в том числе в целях проведения исследований. Согласно 180-ФЗ, БМКП, используемые в клинической медицине, могут быть только трех типов: аутологичный (БМКП, содержащий клетки самого пациента), аллогенный (БМКП, содержащий клетки донора), комбинированный (БМКП, содержащий клетки нескольких доноров). Для проведения клинического исследования медицинскому учреждению необходимо пройти экспертизу качества БМКП, предоставив все необходимые документы для получения разрешения на проведение клинического исследования.

Характеристика клинических исследований применения клеточной терапии при СДС

В клинических исследованиях клеточная терапия показала значительное улучшение клинических параметров при нейроишемической форме СДС, включая уменьшение размера раны и увеличение дистанции безболевой ходьбы, а также сохранение нормальной функции печени и почек на фоне терапии. Перфузия ног также достаточно улучшалась, позволяя свести к минимуму ампутации нижних конечностей.

Мононуклеарные клетки периферической крови

Применение мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) является относительно новым подходом, который имеет ряд преимуществ, включая малую инвазивность при экстракции и отсутствие необходимости культивирования клеток, что делает терапию комфортной для пациента.

P. Huang и соавт. оценили эффективность применения аутологичной трансплантации МКПК в терапии СДС [11]. В исследование было включено 28 пациентов с нейроишемической формой СДС (14 — экспериментальная группа; 14 — контроль). Размер язв в экспериментальной группе — $2,71 \pm 1,32$ см²; в контрольной группе — $2,39 \pm 1,15$ см². Пациентам контрольной группы внутривенно вводили 90–200 г/сут простагландина E1. В экспериментальной группе пациенты получали рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) 600 г/день путем подкожной инъекции в течение 5 дней для мобилизации стволовых клеток/клеток-предшественников. Затем 300 мл суспензии циркулирующих в крови МКПК собирали у пациентов, получавших Г-КСФ. Через три часа в каждую пораженную конечность вводили клетки внутримышечно (в 40 участках, расстояние 3х3 см, глубина 1–1,5 см; $7,5 \times 10^8$ МКПК на участок) в бедро и голень. Через 40 дней была проведена дополнительная трансплантация того же количества клеток, замороженных в жидком азоте. В конце 3-месячного наблюдения у пациентов экспериментальной группы значительно уменьшились основные клинические проявления, в том числе боли в нижних конечностях и размер язв. В общей сложности 14 из 18 язв конечностей (77,8%) пациентов экспериментальной группы полностью зажили после трансплантации клеток,

тогда как только 38,9% язв (7 из 18) зажили у пациентов контрольной группы ($P=0,016$ по сравнению с группой трансплантата). Никаких побочных эффектов, связанных с трансплантацией клеток, не наблюдалось.

Костномозговые мезенхимальные стволовые клетки

Изучению костномозговых мезенхимальных стволовых клеток (КММСК) в последние годы уделяется большое внимание исследователей, т.к. они обладают высоким пролиферативным потенциалом и способностью к выработке ключевых факторов роста. Также данный тип клеток характеризуется низкой иммуногенностью, относительной простотой экстракции и возможностью разнонаправленной дифференцировки, что делает их перспективными для применения в клинической практике [8].

V. Procházka и соавт. разделили пациентов с нейроишемической формой СДС на две группы: 1 — терапия КММСК; 2 — контрольная группа (стандартная терапия) [12]. Количество больных с СД во 2-й группе (98,2%) было достоверно больше, чем в 1-й группе (88,1%) ($p=0,040$). *Критериями включения пациентов были:* а) критическая ишемия конечности, определяемая ЛПИ $\leq 0,4$ и систолическим давлением в лодыжке ≤ 50 мм рт.ст. или систолическим давлением в пальцах ног ≤ 30 мм рт.ст.; б) возраст старше 18 лет с критической ишемией конечностей по классификации TASC Rutherford 4–6, Fontaine IV; в) наличие подписанного информированного согласия; г) неэффективность базисного консервативного и реваскуляризирующего лечения (хирургического или эндоваскулярного). Процедура включала хирургическую подготовку, забор костного мозга (КМ), выделение КММСК из аспирата КМ и их местное применение. 40 мл конечного концентрата КМ набирали из центрифужных контейнеров в шприц и немедленно вводили в виде 40 инъекций по 1 мл в ишемизированную конечность вдоль задней и передней большеберцовых артерий. Вся процедура занимала менее часа. Результаты продемонстрировали улучшение клинических исходов. Частота высоких ампутаций была значительно ниже по сравнению с контрольной группой. В группе терапии КММСК высокая ампутация проводилась только у пациентов, страдающих тяжелой лимфопенией и тромбоцитопенией во время лечения. По сравнению с контрольной группой группа терапии КММСК завершила клиническое наблюдение и показала положительные результаты к 90-му дню. В то же время в контрольной группе не было зарегистрировано ни одного положительного результата до 120-го дня. По результатам оценки качества жизни с использованием опросника EQ50, было показано субъективное уменьшение ишемической боли в течение трех дней после применения стволовых клеток у пациентов экспериментальной группы. Наоборот, в группе контроля наблюдался длительный болевой синдром до полугода [12].

N.R. Dash и соавт. изучали эффективность применения КММСК при СДС, авторы разделили пациентов на контрольную и экспериментальную группы (3/3) [13]. *Критериями включения были:* 1) возраст старше 21 года и младше 65 лет; 2) незаживающие язвы, которые не уменьшаются в размере в течение 1-месячного периода лечения при хорошем снижении давления и лечении язвы; 3) пациент имеет возможность ознакомиться

и подписать информированное согласие на конкретное исследование. Суспензию КММСК вводили с помощью шприца с иглой 25 размера внутримышечно в ишемизированную конечность, и по краям незаживающих язв наносили в среднем >1 106 клеток на см^2 площади язвы. Также КММСК наносили на место язвы и вокруг нее. Аспират фиксировали на месте повязкой, а поверх повязки и вокруг раны помещали валик из скрученных калибровочных подушечек. Повязка менялась каждый день таким же образом в течение периода наблюдения. Клинические и лабораторные данные были собраны проспективно и сравнены с показателями до лечения. Размер язвы в см^2 (площадь $1/4$, максимальная длина, максимальная ширина) измеряли до терапии и каждые 2 недели после терапии. Аналогичным образом измерялась дистанция безболевой ходьбы (в метрах) до терапии и каждые 2 недели после терапии. Общее время наблюдения составило 12 недель. По результатам исследования в экспериментальной группе было отмечено значительное увеличение дистанции безболевой ходьбы и уменьшение размера язвы по сравнению с контрольной группой. Размер язвы уменьшился с $7,26 \pm 1,41$ см до $2 \pm 0,98$ см ($p < 0,001$) через 12 недель. По результатам гистологического исследования авторы выявили полиморфноядерные клетки наряду с образованием нового капиллярного русла через 3 дня и фибробласты, зрелые и незрелые воспалительные клетки, а также капиллярную сеть на 8-й день терапии. В течение периода наблюдения не отмечалось значительных изменений биохимических параметров, что указывало на нормальную функцию печени и почек после вмешательства. Исследование показывает, что аутологичная имплантация КММСК в незаживающие язвы ускоряет процесс заживления и значительно улучшает клинические параметры [13].

P. Jain и соавт. сравнили скорость заживления хронических ран нижних конечностей у пациентов с СД при применении КММСК и без них [14]. В исследование было включено 48 пациентов (25 — экспериментальная группа; 23 — контроль). На исходном уровне не наблюдалось существенных различий между двумя группами по возрасту пациентов и коморбидности (82% в экспериментальной группе и 78% в контрольной группе имели СД); средняя продолжительность заболевания составляла 14,28 месяца в экспериментальной группе и 10,21 месяца в контрольной группе. *Критерии включения:* 1) лица с длительно незаживающими трофическими язвами стопы. *Критерии исключения:* 1) раны >15 см в любом одном измерении; 2) наличие активной инфекции, требующей экстренного оперативного вмешательства; 3) беременность; 4) пациенты, получающие химиотерапию; 5) лица с неконтролируемой гликемией. Пациентам экспериментальной группы под местной анестезией и седацией выполнялся забор 10 см^3 костного мозга из задней верхней подвздошной кости. Аспират костного мозга был центрифугирован при 3600 оборотах в минуту в течение 20 минут. Концентрат стволовых клеток помещался в 5-кубовый шприц и с помощью иглы 26G 2,5 см^3 вводился в края раны в четырех точках, наиболее отдаленных от центра раны, а затем в четырех промежуточных положениях между местами инъекции. Оставшиеся 2,5 см^3 концентрата стволовых клеток были распылены на рану и покрыты солевой увлажненной марлевой

повязкой и несколькими слоями ватных дисков. Среднее уменьшение площади раны за 2 недели составило 17,4% (39,6–43,4 см²) в экспериментальной группе по сравнению с 4,84% (41,6–42,8 см²) в контрольной группе. Через 12 недель среднее снижение области раны составило 36,4% (0,48) в экспериментальной группе по сравнению с 27,32% (0,32) в контрольной группе. Неблагоприятных событий не наблюдалось. Никто из пациентов не жаловался на боль или дискомфорт после процедуры, не было никаких раневых инфекций, и все пациенты сообщили о возобновлении нормальной повседневной активности на следующий день после процедуры [14].

N. Maksimova и соавт. провели пилотное клиническое исследование на базе Сеченовского университета, в которое было включено 3 пациента с размерами язв 4,2 см², 24,0 см² и 42,0 см². Целью исследования явилось изучение влияния наружного введения аутологичных КММСК на скорость эпителизации язвы. Лечение язв в рамках исследования включало в себя однократную хирургическую обработку, аппликацию суспензии аутологичных КММСК в дозе 4×10⁴ клеток/см² язвы с помощью пипетки с наконечником 1000 мкл при общем объеме суспензии 0,4–0,9 мл, через 20 минут после аппликации язвы покрывались полупроницаемой полиуретановой пленкой. Авторами было установлено, что скорость полного заживления была в 2,2 раза выше, чем до применения КММСК ($p=0,0044$). Кроме того, биохимические параметры пациентов не отличались на протяжении исследования, что является подтверждением изолированного эффекта КММСК [9, 15, 16].

Ганина А.М. и Аскаров М.Б. изучали эффективность системного внутривенного введения аутологичных КММСК у 30 пациентов (19 мужчин и 11 женщин) с СД1 и нейроишемической формой СДС [17]. Авторы отметили позитивную динамику в лечении СДС, что выражалось в уменьшении размера раны и увеличении расстояния безболевой ходьбы. Необходимо отметить, что в данном исследовании отсутствует информация о первоначальном размере язвенных дефектов, что затрудняет интерпретацию данных.

Сравнение эффективности КММСК с другими типами стволовых клеток

В попытке определить предпочтительные стволовые клетки для терапии нейроишемической формы СДС Lu и соавт. разделили пациентов на две группы: 1 — КММСК; 2 — костномозговые моноклеарные клетки (КММНК); обеим группам пациентов стволовые клетки вводились посредством внутримышечных инъекций [18]. *Критериями включения явились:* а) возраст от 40 до 70 лет; б) наличие СД2; в) билатеральная критическая ишемия конечностей (ЛПИ от 0,30 до 0,60); г) наличие как минимум одной язвы стопы. Размноженные *ex vivo* КММСК человека отличались способностью к пролиферации в культуре, веретенообразной формой, наличием мезенхимальных антигенов CD29, CD71, CD90 и CD105 и отсутствием миелоидных поверхностных антигенов CD45 и CD34. Целевое количество КММСК, размноженных *ex vivo*, было достигнуто у всех пациентов после трех пассажей или трех дней после первичной аспирации костного мозга. Для сравнения, КММНК были самых разных форм, в основном круглых или полукруглых, с широким диапазо-

ном размеров. Желаемое количество КММНК получали сразу после центрифугирования в градиенте первичной плотности костного мозга. В данном исследовании для достижения желаемого количества КММСК требовалось всего 30 мл костного мозга под местной анестезией, а для достижения желаемого количества КММНК требовалось 300 мл костного мозга под эпидуральной анестезией. Через 20 минут клетки суспендировали в 20 мл суспензии нанокристаллов; затем клетки вводили внутримышечно в нижнюю конечность (20 точек, интервалы 3 см, глубина 1–1,5 см, по 0,5–1 мл КММСК или КММНК на участок). В каждую язву стопы вводили 2 мл клеток, а также в окружающую подкожную клетчатку. Срок исследования составил 24 недели, клиническая эффективность оценивалась на основании: увеличения дистанции безболевой ходьбы, улучшения перфузии ног, ЛПИ, чрескожного давления кислорода (TcO₂), а также результатов магнитно-резонансной ангиографии (МРА).

Улучшение клинических результатов было более быстрым в группе КММСК, пациенты которой достигли 100% заживления язв раньше, чем группа КММНК, через шесть недель после начала клеточной терапии. К завершению клинических наблюдений группа КММСК продемонстрировала гораздо более выраженные преимущества в ЛПИ и TcO₂, а также в формировании коллатеральных сосудов. Группа КММСК показала устойчиво повышенный показатель МРА от исходного уровня до конца исследования. Тем не менее не было очевидной разницы в облегчении болевого синдрома. Таким образом, авторы пришли к выводу, что терапия КММСК безопаснее, лучше переносится и более эффективна, чем КММНК, для стимулирования перфузии нижних конечностей и заживления язв стопы у пациентов с нейроишемической формой СДС.

Kirana S. и соавт. разделили пациентов с нейроишемической формой СДС в группу терапии КММСК и в группу размноженных клеток костного мозга, обогащенных CD90+ — TRC (tissue repair cells — клетки восстановления тканей) [19]. Клеточный продукт вводили внутримышечно в икроножную мышцу ипсилатерально (15 инъекций по 1 мл клеточной суспензии на площадь 3–5 см, глубина 4 см). 24 пациента были рандомизированы для получения стволовых клеток, из них два пациента в группе TRC не могли проходить терапию. Причиной этого был гипоплазированный костный мозг у одного пациента и низкое количество клеток CD90+ после экспансии у другого пациента. Шесть (группа КММСК) и пять (группа TRC) пациентов получали клеточную суспензию в виде внутримышечной инъекции. Шесть (группа КММСК) и пять (группа TRC) пациентов получали клеточную суспензию в виде внутриартериальной инфузии (бедренная артерия). Средняя продолжительность СД у пациентов составила 20,9±4,3 года.

Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность, безопасность и жизнеспособность клеточного продукта, полученного из костного мозга, с точки зрения улучшения микроциркуляции и снижения частоты ампутаций у пациентов с нейроишемической формой СДС путем индукции неоангиогенеза. Исследуемые параметры включали скорость заживления ран, ЛПИ и TcPO₂, а также окклюзионную пробу и ангиографическую визуализацию до и после клеточной терапии. Пациенты наблюдались в течение 52 недель после лечения.

Результаты показали, что в группе КММСК у двух пациентов не удалось добиться полного заживления ран. При этом один из двоих умер по неизвестной причине после обширной ампутации конечности. У одного пациента было субарахноидальное кровоизлияние за несколько недель до завершения исследования, несмотря на заживление раны. В группе TRC один пациент умер до достижения полного заживления раны и клинического наблюдения из-за полиорганной недостаточности на фоне сепсиса после ампутации переднего отдела стопы. Удивительно, но пациенты, проходящие терапию КММСК, продемонстрировали гораздо более значимое клиническое улучшение, чем TRC в отношении скорости заживления язв и ЛПИ. Однако не было существенной разницы в изменении $TcPO_2$. Микроциркуляция улучшилась у пациентов в обеих группах. Эти результаты привели авторов к выводу, что КММСК и TRC были безопасными и эффективными [19].

Аллогенные листы стволовых клеток

Moон К.-С. и соавт. провели рандомизированное клиническое исследование, направленное на определение потенциала листов аллогенных стволовых клеток (АСК) для лечения язв стопы при нейроишемической форме СДС [20]. Основными критериями включения были: а) возраст от 18 до 80 лет; б) наличие СД1 или СД2; в) более 4 недель СДС в анамнезе; г) размер трофической язвы от 1 до 25 см²; д) СДС по Вагнеру I и II степени. Дополнительными критериями были: кровоток вокруг язвы определялся с помощью доплеровского теста, диапазон ЛПИ от $>0,7$ до $<1,3$ / $TcPO_2$ выше 30 мм рт.ст. 25 пациентов были включены в экспериментальную группу и 19 — в группу контроля.

Лист АСК представляет собой гидрогелевый лист толщиной 5 см, содержащий АСК. После экстракции АСК отличали по экспрессии маркеров, связанных со стромальными клетками, таких как CD10, CD13, CD29, CD44 и CD90. В этих клетках отсутствовала экспрессия маркеров, связанных с гемопоэтическими стволовыми клетками (CD34 и CD45). Геномную стабильность АСК оценивали с помощью кариотипирования. Конечный продукт прошел серию дополнительных испытаний на эффективность, включая подтверждение количества клеток и оценку жизнеспособности. Период исследования составлял 12 недель. Тем не менее у тех пациентов, у которых произошло полное заживление ран до завершения исследования, лечение было остановлено, но продолжено обычное клиническое наблюдение для оценки долгосрочной безопасности в течение обозначенного периода исследования. Листы АСК накладывали непосредственно на раневое ложе после санации. Доля пациентов, достигших полного заживления язв на 8-й неделе в экспериментальной группе, составила 73% (16 из 22 пациентов). В контрольной группе — 47% (8 из 17 пациентов) ($P=0,102$). Что касается результатов вторичных критериев эффективности, доля пациентов, достигших полного заживления язв на 12-й неделе в группе лечения, составила 82% (18 из 22 пациентов) и 53% (9 из 17 человек) в контрольной группе ($P=0,053$). Среднее время, необходимое для полного заживления язв стопы, составило $40,8 \pm 5,3$ дня в экспериментальной группе и $51,2 \pm 3,9$ дня в контрольной группе. По завершении исследования

через 24 месяца сообщалось о незначительном повышении уровня HLA-антител как в экспериментальной, так и в контрольной группе. Тем не менее никаких признаков отторжения, включая эритему, локальное воспаление или видимые признаки некроза, не наблюдалось. Авторы отметили, что для пациентов с диабетическими язвами стопы, у которых не наблюдается каких-либо клинических улучшений при оптимальном гликемическом контроле, при наличии удовлетворительной васкуляризации (чрескожное давление кислорода >40 мм рт.ст.) и отсутствии явных признаков инфекции, методом выбора будет являться клеточная терапия [20].

Аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани

Uzun E. и соавт. провели рандомизированное контролируемое слепое исследование для изучения безопасности и эффективности местной инъекции (в зону язвы) аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани (МСКЖТ), у пациентов с нейроишемической формой СДС [21]. Критериями включения были: а) возраст старше 40 лет; б) наличие СД2; в) отсутствие местной (раневая инфекция, остеомиелит) или системной инфекции; г) пациенты с более чем четырехнедельным анамнезом СДС с площадью язвы от 10 до 35 см²; д) язвы на любой стороне стопы (большой палец, другие пальцы, тыльная поверхность стопы, передний отдел стопы, пятка); е) I или II степень по Вагнеру. Пациенты были разделены на экспериментальную группу ($n=10$), которые получали однократную дозу аллогенных МСКЖТ в очаг поражения, и контрольную группу ($n=10$) (стандартная терапия). Средняя продолжительность наблюдения составила 48,0 (диапазон 26–50) месяцев. Средний размер поражения составил $24,5 \pm 5,5$ см². Одиннадцать из всех случаев (55%) были поражениями 1-й степени по Вагнеру, а остальные девять (45%) — 2-й степени. Сообщалось, что обе группы подвергались аналогичному методу ведения ран и последующему клиническому наблюдению. У пациентов с I степенью по Вагнеру было более заметное улучшение, чем у пациентов со II степенью. Заживление раны было достигнуто у 17/20 пациентов (экспериментальная группа — 9; контрольная группа — 8). Среднее время заживления раны в экспериментальной группе составило $31,0 \pm 10,7$ (диапазон 22–55) дней, в контрольной — $54,8 \pm 15,0$ (диапазон 30–78) дней ($p=0,002$). На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что при лечении язв без признаков инфицирования местная инъекция аллогенных МСКЖТ была безопасной и эффективной [21].

Очищенный липоаспират

Han S.K. и соавт. провели клиническое исследование, в котором оценивалась эффективность очищенного человеческого липоаспирата (ЛА) в терапии нейроишемической формы СДС [22]. В исследование было включено 52 пациента (26 — экспериментальная группа; 26 — контроль). Критерии включения: 1) сахарный диабет 1 или 2 типа; 2) язва стопы размером $>1,0$ см², которая не проявляла признаков заживления в течение 6 недель; 3) степень 1 или 2 по Вагнеру; 4) чрескожное давление кислорода >30 мм рт.ст.) ЛПИ $>0,5$. Критерии исключения: 1) флегмона или остеомиелит, диагностированные

по результатам МРТ и микробиологического посева; 2) хроническая почечная недостаточность (креатинин сыворотки — 265 мкмоль/л); 3) неконтролируемая гипергликемия ($HbA_{1c} > 9\%$); 4) заболевания с плохим прогнозом, включая злокачественные опухоли. Размер язв в экспериментальной группе, обработанной клетками ЛА, варьировались от 1,2 до 7,6 см (средняя площадь $4,3 \pm 2,1$ см²) с длительностью течения заболевания 6–30 недель (в среднем $12,5 \pm 5,6$ недели). У 16 пациентов были глубокие язвы с вовлечением костной ткани. 14 пациентов имели дорсальные язвы, расположенные на переднем отделе стопы (5), пятках (3) или пальцах (6), а у 12 пациентов были подошвенные язвы на переднем отделе стопы (6), пятке (3) или пальце (3). Размеры язвенных дефектов в контрольной группе колебались от 1,4 до 10,0 см, $4,0 \pm 2,1$ см² при длительности течения заболевания 6–24 недели (в среднем $12,5 \pm 5,5$ недели). Через 8 недель полное заживление язв произошло у всех пациентов (100%) в группе, получавшей ЛА-клетки, и у 16 пациентов (62%) в контрольной группе ($p < 0,05$). Время, необходимое для полного заживления, варьировалось от 17 до 56 дней (в среднем $33,8 \pm 11,6$ дня) в экспериментальной группе и от 28 до 56 дней (в среднем $42,1 \pm 9,5$ дней) в контрольной группе ($p < 0,05$).

Авторы показали убедительный уровень безопасности и переносимости. Побочных эффектов, связанных с лечением аутотрансплантатом ЛА-клеток, не отмечалось. Клинически значимых изменений не произошло по сравнению с нормальными показателями клинико-лабораторных параметров, включая общий и биохимический анализ крови и мочи, или основных показателей жизнедеятельности ни у одного из пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клеточная терапия показала многообещающую терапевтическую эффективность для ускорения заживления рефрактерных ран при нейроишемической форме СДС. Стволовые клетки мигрируют к месту раны, дифференцируются, пролиферируют, способствуют образованию грануляционной ткани, отложению коллагена и ангиогенезу, а также снижают выраженность ишемии и воспаление, тем самым ускоряя заживление трофических язв стопы. Ангиогенезу способствует увеличение секреции ангиогенных факторов, включая VEGF и фактор фон Виллебранда, а также рекрутирование эндотелиальных клеток посредством TNF- α [23]. Введение клеток в рассмотренных нами исследованиях осуществлялось различными способами, включая внутримышечные инъекции в ишемизированную конечность, инъекции вокруг язвы и нанесения клеток непосредственно на рану. Во всех исследованиях отмечалась положительная динамика в заживлении ран, при этом не было зафиксировано серьезных побочных эффектов, связанных с клеточной терапией. Несмотря на перспективность применения различных типов клеток в клинической практике, сохраняется ряд препятствий к их активному использованию, таких как необходимость длительно культивировать клетки, а также дискуссионность использования аутогенной трансплантации клеток от пожилых людей с уже имеющимся сахарным диабетом, атеросклерозом и рядом сопутствующих заболеваний [8].

На сегодняшний день наиболее изученными являются МСК из-за доступности и легитимности их получения. Существует два основных механизма, с помощью которых МСК восстанавливают поврежденные ткани [24]. Путем прямой дифференцировки секреторные факторы позволяют стволовым клеткам прикрепляться к другим типам клеток в процессе регенерации. МСК могут быть либо паракринными, либо экзокринными по своей природе, что обуславливает их защиту от апоптоза. В зависимости от источника происхождения характеристики МСК *in vitro* и *in vivo* различаются, они могут проявлять себя по-разному в зависимости от микросреды, в которой находятся. Иммунорегуляция, осуществляемая МСК, зависит от клеточных контактов, функциональных изменений Т-клеток, В-клеток, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов и клеток-киллеров. Сообщается, что секретируемые мезенхимой цитокины связаны с взаимодействием между МСК, моноцитами и регуляторными Т-клетками. Однако данные указывают на тот факт, что МСК используют межклеточную коммуникацию и не всегда полагаются на метаболический баланс [24, 25]. Считается, что МСК участвуют во всех трех фазах заживления раневого процесса, что обусловлено их способностью к миграции в места повреждений. Они ускоряют процесс заживления ран посредством иммунной регуляции и выработки факторов роста, которые, в свою очередь, усиливают неоваскуляризацию и реэпителизацию, стимулируя ангиогенез и способствуя заживлению раны [26]. МСК индуцируют мобилизацию различных факторов ангиогенеза, включая SDF-1, VEGF, EGF, инсулиноподобный фактор роста-1, ангиопоэтин-1, фактор роста кератиноцитов, MMP-9, воспалительный белок макрофагов-1 α и β и эритропоэтин в раневое ложе, стимулируя привлечение, пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных клеток-предшественников и, таким образом, ангиогенез и заживление ран [27].

Несмотря на все заявленные преимущества, необходимо учитывать факторы, ограничивающие интерпретацию результатов рассмотренных нами исследований. Период наблюдения во всех исследованиях был относительно коротким, что затрудняет оценку долгосрочного эффекта клеточной терапии. Также анализируемые исследования включали малую выборку пациентов и характеризовались отсутствием единого алгоритма контроля результатов терапии, что исключает возможность сопоставления результатов. Кроме того, в большинстве рассмотренных нами работ авторы включали в исследование пациентов с послеоперационными ранами наряду с язвами стоп, что могло привести к переоценке эффективности клеточной терапии, так как послеоперационные раны могут заживать быстрее и легче, чем язвы. Это может создать ложное впечатление об успешности лечения и привести к неправильным выводам относительно эффективности применяемых методов. Также в ряде работ наблюдается путаница в отношении остеомиелитов. Известно, что без проведения остеонекрэктомии язвы, дном которых является инфицированная кость, не способны к самозаживлению. Это означает, что в данных работах, вероятно, была проведена первичная хирургическая обработка, которая подразумевает перевод язвы в рану. Такой подход значительно увеличивает репаративный потенциал в месте поражения, что может значительно исказить результаты исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В свете обширных данных, демонстрирующих перспективность стволовых клеток в терапии нейроишемической формы СДС, их клиническое применение остается несколько ограниченным. До широкого клинического использования клеточной терапии необходимо выявить и преодолеть барьеры для клинической реализации. Одним из ограничений клеточной терапии является метод введения клеток. В имеющихся клинических исследованиях клеточная терапия в основном использовалась в качестве адъювантной терапии при лечении СДС. Стволовые клетки значительно эффективнее традиционных методов терапии СДС и могут улучшить качество жизни пациентов после лечения. До сих пор не определено, какой тип клеток обладает наибольшей эффективностью и какие параметры являются оптимальными для проведения клеточной терапии. Клеточная терапия СДС возможна при регистрации БМКП или высокотехнологичных лекарственных препаратов. Внедрение клеточной терапии в клиническую практику позволит снизить количество ампутаций конечностей у пациентов с СД. В будущем следует провести крупномасштабные, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые, многоцентровые исследования с качественным долгосрочным наблюдением, чтобы продемонстрировать наиболее эффективные типы клеток и терапевтические параметры для

лечения СДС. Необходимо отметить, что в руководстве Международной рабочей группы по диабетической стопе 2023 г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете клеточная терапия была отвергнута, что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований с устранением вышеописанных недостатков и учетом всех возможных факторов для получения достоверных результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Батраева А.И. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Бурляева В.В. — интерпретация результатов, написание статьи; Мудрик И.В. — получение данных, редактирование статьи; Синакаева С.С. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Дегтярева Д.И. — анализ данных, редактирование статьи; Салимов В.В. — получение данных, редактирование статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26. — №2. — С.104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Бардюгов П.С., Паршиков М. В. Деформации стоп у пациентов с синдромом диабетической стопы (обзор литературы). // *Гений ортопедии*. — 2022. — Т. 28. — №3. — С. 452-458. [Borduygov PS, Parshikov MV. Deformities of the feet in patients with diabetic foot syndrome (literature review). *Genij ortopedii*. 2022;28(3):452-458 (In Russ.)]
3. Levy N, Gillibrand W. Management of diabetic foot ulcers in the community: an update. *Br J Community Nurs*. 2019;24(3):14-19. doi: <https://doi.org/10.12968/bjcn.2019.24.Sup3.S14>
4. Nascimento de Aquino MJ, Caetano de Souza AC, Pereira Borges JW, da Silva Negreiros FD, de Sousa Gonçalves M, Oliveira Martins PM, Magalhães Moreira TM. Prevalence, Incidence and Factors Associated with Diabetic Foot in People with Type 2 Diabetes: Systematic Review with Meta-Analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2023. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399819666230407093450>
5. Коцлова А.А., Власов Т.Д., Давыденко В.В. Влияние клеточной и генной терапии на заживление трофических язв у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. // *Хирургическая практика*. — 2016. — №2. — С.32-38. [Kozlova AA, Vlasov TD, Davydenko VV. Influence of cell and gene therapy on the healing of trophic ulcers in patients with neuroischemic form of diabetic foot syndrome. *Surgical practice*. 2016;(2):32-38 (In Russ.)]
6. Макаров С.В., Муселимян Н.Х. Вклад регенеративной медицины в терапию аутоиммунных заболеваний нервной системы. // *Гены и Клетки*. — 2022. — Т.17. — №3. — С. 141-142. [Makarov SV, Muselmyan NH. Contribution of regenerative medicine to the therapy of autoimmune diseases of the nervous system. *Genes & Cells*. 2022;17(3):141-142. (In Russ.)]
7. Shu X, Shu S, Tang S, Yang L, Liu D, Li K, et al. Efficiency of stem cell based therapy in the treatment of diabetic foot ulcer: a meta-analysis. *Endocr J*. 2018;65(4):403-413. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0424>.
8. Калинин РЕ, Сучков ИА, Мжаванадзе НД, Крылов АА, Исаев АА, Плакса ИЛ, Деев РВ. Регенеративные технологии в лечении синдрома диабетической стопы. *Гены и Клетки*. 2017;12(1):15-26. [Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Krylov AA, Isaev AA, Plaksa IL, Deev RV. Regenerative technologies in treatment of diabetic foot ulcers. *Genes & Cells*. 2017;12(1):15-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.23868/gc120634>
9. Ляндуп А.В., Максимова Н.В., Мельниченко Г.А., Помыткин И.А., Клубуков И.Д. Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки как эффективный активатор эпителизации при синдроме диабетической стопы. // *Гены и Клетки*. — 2017. — Т.12. — №3. — С.150-151. [Lyundup AV, Maksimova NV, Mel'nichenko GA, Pomytkin IA, Klabukov ID. Autologichnye mezenkhimal'nye stvolovye kletki kak effektivnyy aktivator epitelizatsii pri sindrome diabeticheskoy stopy. *Genes & Cells*. 2017;12(3):150-151 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23868/gc121002>
10. Yu Q, Qiao GH, Wang M, Yu L, Sun Y, Shi H, Ma TL. Stem Cell-Based Therapy for Diabetic Foot Ulcers. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:812262. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.812262>
11. Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2155-2160. doi: <https://doi.org/10.2337/diicare.28.9.2155>
12. Procházka V, Gumulec J, Jalůvka F, Salounová D, Jonszta T, et al. Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer. *Cell Transplant*. 2010;19(11):1413-1424. doi: <https://doi.org/10.3727/096368910X514170>
13. Dash NR, Dash SN, Routray P, Mohapatra S, Mohapatra PC. Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Rejuvenation Res*. 2009;12(5):359-366. doi: <https://doi.org/10.1089/rej.2009.0872>

14. Jain P, Perakath B, Jesudason MR, Nayak S. The effect of autologous bone marrow-derived cells on healing chronic lower extremity wounds: results of a randomized controlled study. *Ostomy Wound Manage.* 2011;57(7):38-44
15. Maksimova N, Krashennnikov M, Zhang Y, Ponomarev E, Pomytkin I, et al. Early passage autologous mesenchymal stromal cells accelerate diabetic wound re-epithelialization: A clinical case study. *Cytotherapy.* 2017;19(12):1548-1550 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.08.017>
16. Maksimova NV, Michenko AV, Krasilnikova OA, et al. Mesenchymal stromal cells therapy alone does not lead to the complete restoration of the skin parameters in diabetic foot patients within a 3-year follow-up period. *BiolImpacts.* September 2021. doi: <https://doi.org/10.34172/bi.2021.22167>
17. Ганина А.М., Аскаров М.Б. Применение мезенхимальных стволовых клеток при лечении сахарного диабета 1 типа и его осложнений. // *Universum: медицина и фармакология.* — 2022. — Т.4. — №87. — С.4-6 [Ganina AM, Askarov MB. The use of mesenchymal stem cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus and its complications. *Universum: Medicine and Pharmacology.* 2022;4(87):4-6. (In Russ.)]
18. Lu D, Chen B, Liang Z, Deng W, Jiang Y, Li S, Xu J, Wu Q, Zhang Z, Xie B, Chen S. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(1):26-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.12.010>
19. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J Clin Pract.* 2012;66(4):384-393. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02886.x>
20. Moon KC, Suh HS, Kim KB, Han SK, Young KW, Lee JW, Kim MH. Potential of Allogeneic Adipose-Derived Stem Cell-Hydrogel Complex for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes.* 2019;68(4):837-846. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-0699>
21. Uzun E, Güney A, Gönen ZB, Özkul Y, Kafadar İH, Günay M, Mutlu M. Intraleisional allogeneic adipose-derived stem cells application in chronic diabetic foot ulcer: Phase I/2 safety study. *Foot Ankle Surg.* 2021;27(6):636-642. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fas.2020.08.002>
22. Han SK, Kim HR, Kim WK. The treatment of diabetic foot ulcers with uncultured, processed lipoaspirate cells: a pilot study. *Wound Repair Regen.* 2010;18(4):342-348. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00593.x>
23. Rai V, Moellmer R, Agrawal DK. Stem Cells and Angiogenesis: Implications and Limitations in Enhancing Chronic Diabetic Foot Ulcer Healing. *Cells.* 2022;11(15):2287. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11152287>
24. Nalisa DL, Moneruzzaman M, Changwe GJ, Mobet Y, Li LP, Ma YJ, Jiang HW. Stem Cell Therapy for Diabetic Foot Ulcers: Theory and Practice. *J Diabetes Res.* 2022;2022:6028743. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6028743>
25. Liu R, Dong R, Chang M, Liang X, Wang HC. Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Diabetic Wound: From Basic Study to Clinical Application. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:882469. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.882469>
26. Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. *Front Immunol.* 2019;10:1191. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01191>
27. Guillamat-Prats R. The Role of MSC in Wound Healing, Scarring and Regeneration. *Cells.* 2021;10(7):1729. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10071729>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Батраева Алия Ильдаровна [Aliya I. Batraeva]**; адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, д.3. [address: 450008, Ufa, Lenin st., 3]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5980-5549>; e-mail: medicallscience@bk.ru

Бурляева Валерия Викторовна [Valeriya V. Burlyayeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3718-9877>; e-mail: vers1488@yandex.ru

Мудрик Иван Вячеславович [Ivan V. Mudrik]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0417-7818>; e-mail: i.mudrik@mail.ru

Синакаева Сабина Саматовна [Sabina S. Sinakaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7123-8572>; e-mail: Ssinakaeva@gmail.com

Дегтярева Дарья Игоревна [Darya I. Degtyareva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3474-4924>; e-mail: dasha00mailru@mail.ru

Салимов Вадим Валерьевич [Vadim V. Salimov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5751-2398>; e-mail: vadim.salimov_official@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 06.01.2023. Рукопись одобрена: 31.05.2024. Received: 06.01.2023. Accepted: 31.05.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Батраева А.И., Бурляева В.В., Мудрик И.В., Синакаева С.С., Дегтярева Д.И., Салимов В.В. Применение стволовых клеток в терапии синдрома диабетической стопы: анализ клинических данных (обзор литературы) // *Эндокринная хирургия.* — 2025. — Т. 19. — № 1. — С. 5-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12773>

TO CITE THIS ARTICLE:

Batraeva AI, Burlyayeva VV, Mudrik IV, Sinakaeva SS, Degtyareva DI, Salimov VV. The use of stem cells in the treatment of diabetic foot syndrome: analysis of clinical data (review). *Endocrine Surgery.* 2025;19(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12773>