

В.В. Бесчастнов¹, М.Г. Рябков¹, М.В. Багрянцев², А.А. Спиридонов², О.А. Тихонова²,
И.Л. Дезорцев³, М.А. Соколов², М.Н. Кудыкин¹

ОСОБЕННОСТИ КИСЛОРОДНОГО ГОМЕОСТАЗА В ПРОЦЕССЕ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

V.V. Beschastnov, M.G. Riabkov, M.V. Bagriantsev, A.A. Spiridonov, O.A. Tikhonova,
I.L. Dezortsev, M.A. Sokolov, M.N. Kudykin

PECULIARITIES OF OXYGEN HOMEOSTASIS IN THE PROCESS OF REPARATIVE REGENERATION IN DIABETES PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

¹ ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России,
г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «ГКБ №30 Московского района г. Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород

³ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород

В статье систематизированы данные о процессе регулирования кислородного гомеостаза в области раневого дефекта. Основным регулятором клеточного ответа на гипоксию является белок гипоксией-индуцируемый фактор (Hypoxia-inducible factor, HIF). При диабете продукция HIF подавляется, однако искусственное повышение концентрации и активности HIF стимулирует ангиогенез, улучшая заживление диабетических язв и выживаемость кожного лоскута при пластических операциях. Приводятся данные литературы о возможных методах повышения концентрации HIF-1α в тканях, что может быть новым способом стимулирования заживления ран в диабетической среде.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипоксия, цитокины, заживление ран, расщепленный кожный лоскут.

The paper systematizes the data on the process of regulation of oxygen homeostasis in the region of wound defect. Hypoxia-inducible factor (HIF) protein is the main regulator of cellular response to hypoxia. In the case of diabetes, the HIF production is suppressed, but the artificial increase of the HIF concentration and activity stimulated angiogenesis, thus improving the repair of diabetic ulcers and survivability of a skin flap in plastic surgery. Literature data on possible ways to increase the HIF-1α concentration in tissues are presented. This increase may serve as a new way to stimulation of wound repair in the diabetic medium.

Key words: diabetes, hypoxia, cytokines, wound repair, split-thickness skin graft.

УДК 616.37-008.64-089-003.93:612.12
doi 10.17223/1814147/62/08

Нарушение заживления ран у больных сахарным диабетом (СД) является одним из основных вопросов здравоохранения во всем мире. Наиболее частыми терминальными осложнениями СД считаются язвенные дефекты стоп [1, 2]. Больные СД с открытыми трофическими язвами нижних конечностей имеют худший прогноз и значительно более высокую летальность [3]. Среди пациентов с СД продолжительность жизни даже после малых ампутаций, по данным Т.Е. Wilbek и соавт. [4], составляет в среднем 2,5 года, и этот показатель вполне сопоставим с продолжительностью жизни при многих видах злокачественных новообразований. В современных условиях, с развитием реваскуляризирующих операций, комплексный хирургический подход позволяет сохранить опороспособность

стопы на фоне гнойно-некротических изменений тканей [5], но при этом увеличивает количество больных, которым требуются кожно-пластические операции.

Репаративная регенерация, как биологическое явление, представляет собой сложный многоступенчатый процесс, который требует точной пространственно-структурной и временной регуляции взаимодействия клеточных и внеклеточных компонентов. При этом ведущую роль, как в повреждении тканей, так и в процессе заживления ран и приживления трансплантата, играет гипоксия – состояние, при котором клетки и ткани неадекватно снабжаются кислородом и не могут полноценно выполнять задачи обеспечения жизнедеятельности организма. В современной хирургии практические задачи

восстановления структуры и функции органов и тканей, в том числе при лечении трофических язв и дефектов тканей после травм и ранений невозможно решать без понимания фундаментальных основ клеточных и субклеточных механизмов этих процессов. Одним из ключевых факторов, влияющих на течение репаративной регенерации, является напряжение кислорода в тканях [6], и в настоящее время накапливаются данные о системе регулирования кислородного гомеостаза в области раневого дефекта [7, 8]. Итогом гипоксии является накопление в тканях ионов водорода, нарастание признаков метаболического ацидоза и дефицита аденозинтрифосфата, дезорганизация дыхательных ассамблей, что приводит к необратимым последствиям. Подобная цепь событий характерна для такого распространенного патологического состояния, как СД. На фоне тканевой гипоксии часто возникает диабетическая язва, которая является тяжелым осложнением диабета и остается серьезной клинической проблемой из-за недостаточного понимания патогенетических механизмов ее развития [9, 10].

В то же время адекватный ответ организма на недостаток кислорода позволяет запустить мощные процессы репаративной регенерации. Так, по данным С. Murdoch и соавт. [11], в условиях гипоксии макрофаги высвобождают хемотаксические факторы и выделяют факторы, определяющие миграцию и пролиферацию клеток, ведущих к восстановлению тканей, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе); тромбоцитарный фактор роста (PDGF); фактор роста фибробластов (FGF); трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β) – мультифункциональный цитокин, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции большинства клеток. В экспериментальном исследовании, проведенном Z. Lokmic и соавт. [12] на крысах, было выявлено, что максимум развития грануляционной ткани и сосудов отмечается на 3-и–7-е сут раневого процесса в условиях гипоксии. Ремоделирование грануляционной ткани, маркированное снижением процентного объема сосудов и увеличением клеточного апоптоза, происходит уже в отсутствие гипоксии.

Важной составляющей раневого процесса является формирование фиброзной ткани, инициируемое миграцией фибробластов в область повреждения. Пролиферация и дифференцировка фибробластов индуцируется различными

факторами роста, например, FGF и TGF- β . Степень экспрессии и активности этих белков также увеличивается на фоне гипоксии [13].

Современными исследованиями доказано, что гипоксические условия проявляются и реализуются как отрицательный патогенетический фактор лишь в условиях нарушения клеточных ответов на гипоксию [14, 15]. Этот процесс характеризуется снижением активности ангиогенеза, пролиферации и миграции фибробластов и кератиноцитов [16, 17].

Принципиально важным моментом заживления ран после выполнения пластических операций в условиях гипоксии на фоне воспаления или тканевого растяжения является продукция клетками различного происхождения ангиогенных факторов роста и хемокинов, которые стимулируют миграцию эндотелиальных клеток в окружающие ткани и их пролиферацию. Снижение содержания кислорода в поврежденных тканях активирует продукцию и секрецию факторов роста, стимулирующих ангиогенез.

В условиях низкого парциального давления кислорода в тканях организм противодействует этому состоянию, пытаясь восстановить кислородный гомеостаз. Основным регулятором клеточного ответа на гипоксию является белок гипоксией-индуцируемый фактор (Hypoxia-inducible factor, HIF). Этот протеин представляет собой гетеродимерный белковый комплекс, состоящий из субъединиц HIF-1 α и HIF-1 β , обеспечивающий клеточный ответ на уровне экспрессии генов. В отличие от HIF-1 β , концентрация которого не регулируется наличием или отсутствием кислорода [18, 19], HIF-1 α напрямую зависит от напряжения кислорода: в условиях нормоксии HIF-1 α гидроксимирируется с помощью пролилгидроксилаз и связывается с белком Гиппеля-Линдау, что вызывает убиквитин-зависимую деградацию комплекса в протеосомах [20, 21], при этом период его полураспада составляет менее 10 мин [22]. Отсутствие доступного кислорода для гидроксимирования стабилизирует HIF-1, увеличивая концентрацию этого белка и содействуя его транслокации в ядро клетки, где он активизирует целевые гены [23], которые участвуют в адаптации клетки к гипоксии, и обеспечивает выживание в условиях анаэробного гликолиза (VEGF и его рецептора VEGFR2, ангиопоэтинов, NO-синтазы, PDGF-BB, TGF β 3, эндотелина-1, металлопротеиназы). Исследованиями первооткрывателя этого белка Greg Semenza показано, что HIF-1 является интегральным регулятором гомеостаза кислорода в тканях и управляет сотнями генов-мишеней, в том числе фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и белками, связанными с глюкозой и энергетическим метаболизмом [24].

В процессе эволюции в условиях необходимости восстановления поврежденных тканей сформировались механизмы адаптации, функцией которых является приведение к соответствию концентрации кислорода и метаболических и энергетических потребностей клетки [25, 26], а гипоксический статус раны и активность защитных систем в условиях недостатка кислорода приобретают особое значение при закрытии раневого дефекта одним из методов кожной пластики.

В поврежденной ткани регулирование ключевых процессов при помощи HIF-1 позволяет клетке эффективно адаптироваться к изменяющимся условиям и мобилизовать резервы для репаративной регенерации. Многими исследованиями доказано, что HIF, регулируя процессы адаптации к гипоксии, принимает активное участие в репаративной регенерации при заживлении ран [27–29], при этом отмечается прямая зависимость между концентрацией HIF и скоростью заживления ран [6, 28]. С целью разработки новых схем лечения ран и ишемических заболеваний интенсивно изучается возможность активации HIF через ингибирование фермента пролилгидроксилазы [30].

Биологическое значение белка HIF-1α было изучено с помощью технологии генетического таргетинга. У нокаут-животных с «выбитым» геном HIF-1α макрофаги характеризовались нарушенным таксисом, метаболическими изменениями, истощением аденозинтрифосфата и снижением бактерицидной способности [31]. Эти данные свидетельствуют о том, что активация HIF-1α является важным фактором, определяющим выживание и функцию макрофагов в гипоксических условиях травмированной ткани. Таким образом, опосредованное HIF-1α переключение на гликолитический метаболизм макрофагов может быть ключевым элементом предотвращения избыточного производства активных форм кислорода и стимуляции процессов репаративной регенерации [32].

В работе D. Duscher и соавт. [33] HIF-1α был определен в качестве критического регулятора ответа на ишемические повреждения у пациентов со скомпрометированной микроциркуляцией (болевых диабетом и пожилых). Чтобы лучше понять роль этого регулятора гипоксии в кожной ткани, авторы генерировали и оценивали фибробласт-специфичный HIF-1α на генетически модифицированных мышцах. При помощи генной инженерии были получены мыши с отсутствием HIF-1α на фибробластах; в группе нокаут-мышей и контрольной группе моделировали кожный лоскут и оценивали заживление и кровоснабжение ран. Результаты эксперимента продемонстрировали значительно более низкий

уровень реваскуляризации ишемической ткани и задержку заживления раневого дефекта у нокаут-мышей по HIF-1α. Потеря HIF-1α фибробластами приводит к замедленному заживлению ран, уменьшению в ране кровеносных сосудов и значительно ухудшает неоваскулярный ответ в ишемизированном лоскуте.

G.J. Chen и соавт. провели исследование, направленное на изучение влияния комбинации основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor (bFGF)) и HIF-1α на частоту выживаемости кожного лоскута у крыс. После закраивания кожного лоскута животным основной группы внутрибрюшинно вводили bFGF в дозе 2,5 мкг/сут и HIF-1α в дозе 1,0 мкг/сут в течение 5 сут. На 5-е сут лечения площадь некротических тканей была значительно меньше в основной группе, что свидетельствует о том, что сочетание bFGF и HIF-1α ингибирует окислительный стресс и действие воспалительных факторов и влияет на частоту выживания кожного лоскута [34]. В этом же исследовании было показано, что bFGF в сочетании с HIF-1α также повышает уровень экспрессии белка циклооксигеназы (ЦОГ-2) и VEGF в кожных лоскутах.

Пролиферативная фаза заживления ран включает несколько процессов, главным из которых является ангиогенез, так как регенерация ткани требует роста новых кровеносных сосудов для доставки кислорода и питательных веществ к поврежденной ткани. HIF-1α является ключевым регулятором транскрипции для нескольких факторов ангиогенеза. В своем исследовании K.W. Leung и соавт. показали, что индукция HIF-1α вызывает экспрессию генов-мишеней, в том числе VEGF [35].

В настоящее время нет общепринятой эффективной стратегии лечения диабетических язв, главным образом, в связи с тем, что фундаментальные механизмы нарушений раневого процесса при СД пока еще изучены недостаточно. Учитывая, что гипоксия играет важную роль в процессах заживления ран, несколько групп исследователей в экспериментах на животных пытались определить, как гипоксическое состояние и активность HIF-1 влияет на скорость заживления ран у больных диабетом. Были получены данные, что состояние гипергликемии подавляет индукцию HIF-1 в условиях гипоксии [36, 37]. В последующих исследованиях при фармакологической стабилизации или генетической активации HIF-1 удалось улучшить заживление ран у больных диабетом мышей [38, 39]. Это подчеркивает клиническую актуальность стабилизации HIF-1 для управления раневым процессом на фоне СД, учитывая, что сосудистые нарушения и гипоперфузия крови считаются основными

патогенетическими механизмами развития диабетических язв.

В исследовании D.H. Yu и соавт. [40], целью которого было изучение связи между белками инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и HIF-1 α и скоростью заживления диабетических язв, отмечено, что концентрация IGF-1, критически важного медиатора восстановления тканей, значительно уменьшается в диабетических язвах. Авторы подтвердили, что снижение уровня HIF-1 α связано с нарушением заживления ран у больных диабетом мышей и представили доказательства того, что IGF-1 влияет на синтез HIF-1 α и активность заживления ран. Улучшение заживления диабетических ран вследствие местного введения рекомбинантного IGF-1 белка также было связано с увеличением синтеза HIF-1 α в естественных условиях.

В исследовании H. Thangarajah и соавт. представлены данные, демонстрирующие, что в условиях гипергликемии нарушается не только стабильность, но и функция HIF-1, а диабет может являться причиной гипоксии артериальной стенки вплоть до образования сосудистых поражений [41]. В своем исследовании W. Gao и соавт. выясняли, существует ли взаимосвязь между динамической гипергликемией и главным регулятором гипоксии – HIF-1 в процессе гипоксия-

индуцированного сосудистого роста мышечных клеток *in vitro*.

Было показано, что в условиях гипергликемии значительно ослабляется гипоксически-индуцированный рост сосудов и подавлялась экспрессия HIF-1 [37].

Функция HIF-1 α регулируется кислород-зависимыми растворимыми гидроксилазами. Исследованиями I.R. Botusan и соавт. [38] показано, что гипергликемия *in vitro* и *in vivo* влияет на поддержание стабильности и активности HIF-1 α в результате подавления экспрессии генов-мишеней для HIF-1 α , необходимых для заживления ран. Как установили авторы, путем блокирования гидроксилирования HIF-1 α с помощью химического торможения можно уменьшить этот отрицательный эффект гипергликемии и активировать процессы репаративной регенерации.

Таким образом, относительная гипоксия имеет большое значение в заживлении ран, поскольку она обычно играет ключевую роль в регуляции всех критических процессов, участвующих в репарации тканей, а HIF-1 α является критическим фактором, регулирующим адаптивные реакции к гипоксии, при этом стабилизация HIF-1 α служит необходимым и достаточным условием для стимулирования заживления ран в диабетической среде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boulton A.J., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease // Lancet. – 2005. – Vol. 366, № 9498. – P. 1719–1724.
2. Галстян Г.Р., Дедов И.И. Организация помощи больным с синдромом диабетической стопы в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2009. – Т. 1. – С. 4–7.
3. Moulik P.K., Mtonga R., Gill G.V. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, № 2. – P. 491–494.
4. Wilbek T.E., Jansen R.B., Jørgensen B., Svendsen O.L. The Diabetic Foot in a Multidisciplinary Team Setting. Number of Amputations below Ankle Level and Mortality // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2016. – Vol. 124, № 9. – P. 535–540.
5. Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Соков С.А., Ермилин И.В., Гаряева В.В., Доронина Л.П., Ситкин И.И. Опыт органосохраняющего лечения синдрома диабетической стопы нейроишемической формы в гнойно-некротической стадии // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2010. – № 3. – С. 157–162.
6. Hong W.X., Hu M.S., Esquivel M., Liang G.Y., Rennert R.C., McArdle A., Paik K.J., Duscher D., Gurtner G.C., Lorenz H.P. et al. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing // Adv. Wound Care. – 2014. – Vol. 3, № 5. – P. 390–399.
7. Лукьянова А.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции // Биологические мембраны. – 2012. – № 4. – С. 238–252.
8. Ruthenborg R.J., Ban J.-J., Wazir A., Takeda N., Kim J. Regulation of Wound Healing and Fibrosis by Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1 // Mol. Cells. – 2014. – Vol. 37, № 119. – P. 637–643.
9. Bosanquet D.C., Harding K.G. Wound duration and healing rates: cause or effect? // Wound Repair Regen. – 2014. – Vol. 22. – № 2. – P. 143–150.
10. Garwood C.S., Steinberg J.S. What's new in wound treatment: a critical appraisal // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2016. – Vol. 32. – № 1. – P. 268–274.
11. Murdoch C., Muthana M., Lewis C.E. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175, № 10. – P. 6257–6263.
12. Lokmic Z., Darby I.A., Thompson E.W., Mitchell G.M. Time course analysis of hypoxia, granulation tissue and blood vessel growth, and remodeling in healing rat cutaneous incisional primary intention wounds // Wound Repair Regen. – 2006. – Vol. 14, № 3. – P. 277–288.

13. Li J., Chen J., Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing // *Clin Dermatol.* – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 9–18.
14. García-Martín R. Adipocyte-Specific Hypoxia-Inducible Factor 2 α Deficiency Exacerbates Obesity-Induced Brown Adipose Tissue Dysfunction and Metabolic Dysregulation // *Mol. Cell. Biol.* – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 376–393.
15. Pichu S., Sathiyamoorthy J., Krishnamoorthy E., Umapathy D., Viswanathan V. Impact of the hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) pro582ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2015. – Vol. 109, № 3. – P. 533–540.
16. Heyman S.N., Leibowitz D., Mor-Yosef Levi I., Liberman A., Eisenkraft A., Alcalai R., Khamaisi M., Rosenberger C. Adaptive response to hypoxia and remote ischaemia pre-conditioning: a new hypoxia-inducible factors era in clinical medicine // *Acta Physiol. (Oxf).* – 2016. – Vol. 216, № 4. – P. 395–406.
17. Catrina S.B., Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 179–185.
18. Hoffman E.C., Reyes H., Chu F.F., Sander F., Conley L.H., Brooks B.A., Hankinson O. Cloning of a factor required for activity of the Ah (dioxin) receptor // *Science.* – 1991. – Vol. 252, № 5008. – P. 954–958.
19. Labrecque M.P., Prefontaine G.G., Beischlag T.V. The aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) family of proteins: transcriptional modifiers with multi-functional protein interfaces // *Curr. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 13, № 7. – P. 1047–1065.
20. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E., Wykoff C.C., Pugh C.W., Maher E.R., Ratcliffe P.J. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis // *Nature.* – 1999. – Vol. 399, № 6733. – P. 271–275.
21. Ohh M., Park C.W., Ivan M., Hoffman M.A., Kim T.Y., Huang L.E., Pavletich N., Chau V., Kaelin W.G. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein // *Nat. Cell. Biol.* – 2000. – Vol. 2, № 7. – P. 423–427.
22. Berra E., Roux D., Richard D.E., Pouyssegur J. Hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 alpha) escapes O(2)-driven proteasomal degradation irrespective of its subcellular localization: nucleus or cytoplasm // *EMBO Rep.* – 2001. – Vol. 2, № 7 – P. 615–620.
23. Semenza G.L., Wang G.L. A nuclear factor induced by hypoxia *via* de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation // *Mol. Cell. Biol.* – 1992. – Vol. 12, № 12. – P. 5447–5454.
24. Semenza G.L. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1 // *Biochem. J.* – 2007. – Vol. 405, № 1. – P. 1–9.
25. Weidemann A., Johnson R.S. Biology of HIF-1 alpha // *Cell. Death. Differ.* – 2008. – Vol. 15. – P. 621–627.
26. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // *Cell.* – 2012. – Vol. 148, № 3. – P. 399–408.
27. Kalucka J., Ettinger A., Franke K., Mamlouk S., Singh R.P., Farhat K., Muschter A., Olbrich S., Breier G., Katschinski D.M. Loss of epithelial hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2 accelerates skin wound healing in mice // *Mol. Cell. Biol.* – 2013. – Vol. 33, № 17. – P. 3426–3438.
28. Andrikopoulou E., Zhang X., Sebastian R., Marti G., Liu L., Milner S.M., Harmon J.W. Current Insights into the role of HIF-1 in cutaneous wound healing // *Curr. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 11, № 3 – P. 218–235.
29. Kang X., Li J., Zou Y., Yi J., Zhang H., Cao M., Yeh E.T., Cheng J. Piasy stimulates HIF-1 α SUMOylation and negatively regulates HIF-1 α activity in response to hypoxia // *Oncogene.* – 2010. – Vol. 29, № 41. – P. 5568–5578.
30. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response // *Acta Physiol.* – 2013. – Vol. 208, № 2. – P. 148–165.
31. Cramer T., Yamanishi Y., Clausen B.E., Forster I., Pawlinski R., Mackman N., Haase V.H., Jaenisch R., Corr M., Nizet V. HIF-1 alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation // *Cell.* – 2003. – Vol. 112, № 5. – P. 645–657.
32. Kim J.W., Tchernyshyov I., Semenza G.L., Dang C.V. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia // *Cell. Metabol.* – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 177–185.
33. Duscher D. Fibroblast-Specific Deletion of Hypoxia Inducible Factor-1 Critically Impairs Murine Cutaneous Neovascularization and Wound Healing // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2015. – Vol. 136, № 5. – P. 1004–1013.
34. Chen G.J., Chen Y.H., Yang X.Q., Li Z.J. Nano-microcapsule basic fibroblast growth factor combined with hypoxia-inducible factor-1 improves random skin flap survival in rats // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 1661–1666.
35. Leung K.W., Ng H.M., Tang M.K., Wong C.C., Wong R.N., Wong A.S. Ginsenoside-Rg1 mediates a hypoxia-independent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 α to promote angiogenesis // *Angiogenesis.* – 2011. – Vol. 14, № 4. – P. 515–522.

36. Catrina S.B., Okamoto K., Pereira T., Brismar K., Poellinger L. Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1alpha protein stability and function // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, № 12. – P. 3226–3232.
37. Gao W., Ferguson G., Connell P., Walshe T., Murphy R., Birney Y.A., O'Brien C., Cahill P.A. High glucose concentrations alter hypoxia-induced control of vascular smooth muscle cell growth *via* a HIF-1alpha-dependent pathway // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 609–619.
38. Botusan I.R., Sunkari V.G., Savu O., Catrina A.I., Grunler J., Lindberg S., Pereira T., Yla-Herttuala S., Poellinger L., Brismar K. Stabilization of HIF-1 alpha is critical to improve wound healing in diabetic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2008. – Vol. 105, № 49. – P. 19426–19431.
39. Zhang X., Yan X., Cheng L., Dai J., Wang C., Han P., Chai Y. Wound healing improvement with PHD-2 silenced fibroblasts in diabetic mice // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. 845–848.
40. Yu D.H., Mace K.A., Hansen S.L., Boudreau N., Young D.M. Effects of decreased insulin-like growth factor-1 stimulation on hypoxia inducible factor 1-alpha protein synthesis and function during cutaneous repair in diabetic mice // *Wound Repair Regen.* – 2007. – Vol. 15, № 5. – P. 628–635.
41. Thangarajah H., Vial I.N., Grogan R.H., Yao D., Shi Y., Januszyk M., Galiano R.D., Chang E.I., Galvez M.G., Glotzbach J.P., Wong V.W., Brownlee M., Gurtner G.C. HIF-1alpha dysfunction in diabetes // *Cell. Cycle*. – 2010. – Vol. 9, № 1. – P. 75–79.

REFERENCES

1. Boulton A.J., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9498, pp. 1719–1724.
2. Galstyan G.R., Dedov I.I. Organizaciya pomoshchi bolnym s sindromom diabeticheskoy stopy v Rossiyskoy Federacii [Organization of care for patients with diabetic foot syndrome in the Russian Federation]. *Saharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, 2009, no. 1, pp. 4–7 (in Russian).
3. Moulik P.K., Mtonga R., Gill G.V. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*, 2003, vol. 26, no. 2, pp. 491–494.
4. Wilbek T.E., Jansen R.B., Jørgensen B., Svendsen O.L. The Diabetic Foot in a Multidisciplinary Team Setting. Number of Amputations below Ankle Level and Mortality. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2016, vol. 124, no. 9, pp. 535–540.
5. Mitish V.A., Paskhalova Yu.S., Sokov S.L., Ermilin I.V., Garyaeva V.V., Doronina L.P., Sitkin I.I. Opyt organosohranyayushchego lecheniya sindroma diabeticheskoy stopy neyroishemicheskoy formy v gnoynonekroticheskoy stadii [Experience of organ preservation treatment of diabetic foot syndrome, neuroischemic form in purulent-necrotic stage]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya Medicina – Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia*, 2010, no. 3, pp. 157–162 (in Russian).
6. Hong W.X., Hu M.S., Esquivel M., Liang G.Y., Rennert R.C., McArdle A., Paik K.J., Duscher D., Gurtner G.C., Lorenz H.P. et al. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing. *Adv. Wound Care*, 2014, vol. 3, no. 5, pp. 390–399.
7. Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V. Signalnye mekhanizmy adaptacii k gipoksii i ih rol v sistemnoy regulyacii [Signal mechanisms of adaptation to hypoxia and their role in system regulation]. *Biologicheskie membrany – Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology*, 2012, no. 4, pp. 238–252 (in Russian).
8. Ruthenborg R.J., Ban J.-J., Wazir A., Takeda N., Kim J. Regulation of Wound Healing and Fibrosis by Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1. *Mol. Cells*, 2014, vol. 37, no. 119, pp. 637–643.
9. Bosanquet D.C., Harding K.G. Wound duration and healing rates: cause or effect? *Wound Repair Regen*, 2014, vol. 22, no. 2, pp. 143–150.
10. Garwood C.S., Steinberg J.S. What's new in wound treatment: a critical appraisal. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2016, vol. 32, no. 1, pp. 268–274.
11. Murdoch C., Muthana M., Lewis C.E. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, no. 10, pp. 6257–6263.
12. Lokmic Z., Darby I.A., Thompson E.W., Mitchell G.M. Time course analysis of hypoxia, granulation tissue and blood vessel growth, and remodeling in healing rat cutaneous incisional primary intention wounds. *Wound Repair Regen*, 2006, vol. 14, no. 3, P. 277–288.
13. Li J., Chen J., Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin. Dermatol.*, 2007, vol. 25, no. 1, pp. 9–18.
14. García-Martín R. Adipocyte-Specific Hypoxia-Inducible Factor 2α Deficiency Exacerbates Obesity-Induced Brown Adipose Tissue Dysfunction and Metabolic Dysregulation. *Mol. Cell. Biol.*, 2015, vol. 36, no. 3, pp. 376–393.
15. Pichu S., Sathiyamoorthy J., Krishnamoorthy E., Umapathy D., Viswanathan V. Impact of the hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α) pro582ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2015, vol. 109, no. 3, pp. 533–540.

16. Heyman S.N., Leibowitz D., Mor-Yosef Levi I., Liberman A., Eisenkraft A., Alcalai R., Khamaisi M., Rosenberger C. Adaptive response to hypoxia and remote ischaemia pre-conditioning: a new hypoxia-inducible factors era in clinical medicine. *Acta Physiol. (Oxf)*, 2016, vol. 216, no. 4, pp. 395–406.
17. Catrina S.B., Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2016, vol. 32, no. 1, pp. 179–185.
18. Hoffman E.C., Reyes H., Chu F.F., Sander F., Conley L.H., Brooks B.A., Hankinson O. Cloning of a factor required for activity of the Ah (dioxin) receptor. *Science*, 1991, vol. 252, no. 5008, pp. 954–958.
19. Labrecque M.P., Prefontaine G.G., Beischlag T.V. The aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) family of proteins: transcriptional modifiers with multi-functional protein interfaces. *Curr. Mol. Med.*, 2013, vol. 13, no. 7, pp. 1047–1065.
20. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E., Wykoff C.C., Pugh C.W., Maher E.R., Ratcliffe P.J. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*, 1999, vol. 399, no. 6733, pp. 271–275.
21. Ohh M., Park C.W., Ivan M., Hoffman M.A., Kim T.Y., Huang L.E., Pavletich N., Chau V., Kaelin W.G. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat. Cell. Biol.*, 2000, vol. 2, no. 7, pp. 423–427.
22. Berra E., Roux D., Richard D.E., Pouyssegur J. Hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 alpha) escapes O(2)-driven proteasomal degradation irrespective of its subcellular localization: nucleus or cytoplasm. *EMBO Rep.*, 2001, vol. 2, no. 7, pp. 615–620.
23. Semenza G.L., Wang G.L. A nuclear factor induced by hypoxia *via* de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol. Cell. Biol.*, 1992, vol. 12, no. 12, pp. 5447–5454.
24. Semenza G.L. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochem. J.*, 2007, vol. 405, no. 1, pp. 1–9.
25. Weidemann A., Johnson R.S. Biology of HIF-1 alpha. *Cell. Death. Differ.*, 2008, vol. 15, pp. 621–627.
26. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.*, 2012, vol. 148, no. 3, pp. 399–408.
27. Kalucka J., Ettinger A., Franke K., Mamlouk S., Singh R.P., Farhat K., Muschter A., Olbrich S., Breier G., Katschinski D.M. Loss of epithelial hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2 accelerates skin wound healing in mice. *Mol. Cell. Biol.*, 2013, vol. 33, no. 17, pp. 3426–3438.
28. Andrikopoulou E., Zhang X., Sebastian R., Marti G., Liu L., Milner S.M., Harmon J.W. Current Insights into the role of HIF-1 in cutaneous wound healing. *Curr. Mol. Med.*, 2011, vol. 11, no. 3, pp. 218–235.
29. Kang X., Li J., Zou Y., Yi J., Zhang H., Cao M., Yeh E.T., Cheng J. Piasy stimulates HIF-1alpha SUMOylation and negatively regulates HIF-1alpha activity in response to hypoxia. *Oncogene*, 2010, vol. 29, no. 41, pp. 5568–5578.
30. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. *Acta Physiol.*, 2013, vol. 208, no. 2, pp. 148–165.
31. Cramer T., Yamanishi Y., Clausen B.E., Forster I., Pawlinski R., Mackman N., Haase V.H., Jaenisch R., Corr M., Nizet V. HIF-1 alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell.*, 2003, vol. 112, no. 5, pp. 645–657.
32. Kim J.W., Tchernyshyov I., Semenza G.L., Dang C.V. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell. Metabol.*, 2006, vol. 3, no. 3, pp. 177–185.
33. Duscher D. Fibroblast-Specific Deletion of Hypoxia Inducible Factor-1 Critically Impairs Murine Cutaneous Neovascularization and Wound Healing. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2015, vol. 136, no. 5, pp. 1004–1013.
34. Chen G.J., Chen Y.H., Yang X.Q., Li Z.J. Nano-microcapsule basic fibroblast growth factor combined with hypoxia-inducible factor-1 improves random skin flap survival in rats. *Mol. Med. Rep.*, 2016, vol. 13, no. 2, pp. 1661–1666.
35. Leung K.W., Ng H.M., Tang M.K., Wong C.C., Wong R.N., Wong A.S. Ginsenoside-Rg1 mediates a hypoxia-independent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 α to promote angiogenesis. *Angiogenesis*, 2011, vol. 14, no. 4, pp. 515–522.
36. Catrina S.B., Okamoto K., Pereira T., Brismar K., Poellinger L. Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1alpha protein stability and function. *Diabetes*, 2004, vol. 53, no. 12, pp. 3226–3232.
37. Gao W., Ferguson G., Connell P., Walshe T., Murphy R., Birney Y.A., O'Brien C., Cahill P.A. High glucose concentrations alter hypoxia-induced control of vascular smooth muscle cell growth *via* a HIF-1alpha-dependent pathway. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2007, vol. 42, pp. 609–619.
38. Botusan I.R., Sunkari V.G., Savu O., Catrina A.I., Grunler J., Lindberg S., Pereira T., Yla-Herttuala S., Poellinger L., Brismar K. Stabilization of HIF-1 alpha is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, vol. 105, no. 49, pp. 19426–19431.
39. Zhang X., Yan X., Cheng L., Dai J., Wang C., Han P., Chai Y. Wound healing improvement with PHD-2 silenced fibroblasts in diabetic mice. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. 845–848.

40. Yu D.H., Mace K.A., Hansen S.L., Boudreau N., Young D.M. Effects of decreased insulin-like growth factor-1 stimulation on hypoxia inducible factor 1-alpha protein synthesis and function during cutaneous repair in diabetic mice. *Wound Repair Regen.*, 2007, vol. 15, no. 5, pp. 628–635.
41. Thangarajah H., Vial I.N., Grogan R.H., Yao D., Shi Y., Januszyk M., Galiano R.D., Chang E.I., Galvez M.G., Glotzbach J.P., Wong V.W., Brownlee M., Gurtner G.C. HIF-1alpha dysfunction in diabetes. *Cell. Cycle*, 2010, vol. 9, no. 1, pp. 75–79.

Поступила в редакцию 21.03.2017

Утверждена к печати 25.08.2017

Авторы:

Бесчастнов Владимир Викторович – д-р мед. наук, доцент ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (г. Нижний Новгород).

Рябков Максим Георгиевич – д-р мед. наук, доцент ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (г. Нижний Новгород).

Багрянцев Максим Владимирович – ординатор хирургического отделения ГБУЗ НО «ГКБ № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода» (г. Нижний Новгород).

Спиридонов Александр Алексеевич – ординатор хирургического отделения ГБУЗ НО «ГКБ № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода» (г. Нижний Новгород).

Тихонова Оксана Александровна – канд. мед. наук, зам. главного врача ГБУЗ НО «ГКБ № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода» (г. Нижний Новгород).

Дезорцев Илья Львович – канд. мед. наук, зав. 1-м хирургическим отделением Областной клинической больницы им. Н.Н. Семашко (г. Нижний Новгород).

Соколов Михаил Анатольевич – ординатор хирургического отделения ГБУЗ НО «ГКБ № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода» (г. Нижний Новгород).

Кудыкин Максим Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела ангиологии, флебологии, сосудистой хирургии и интервенционной радиологии ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (г. Нижний Новгород).

Контакты:

Бесчастнов Владимир Викторович

тел.: 8-904-390-5682

e-mail: vvb748@mail.ru