

УДК 617-089.844

Способ тренировки аутодермотрансплантата к условиям гипоксии на фоне скомпрометированной микроциркуляции

© В.В. БЕСЧАСТНОВ¹, С.Г. ИЗМАЙЛОВ¹, М.Г. РЯБКОВ¹, М.В. БАГРЯНЦЕВ¹,
Н.А. ЩЕЛЧКОВА², П.В. ПЕРЕТЯГИН³

Городская клиническая больница №30 Московского района г. Нижнего Новгорода¹, ул. Березовская, д. 85А, Нижний Новгород, 603157, Российская Федерация

Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Центральная научно-исследовательская лаборатория², пл. Минина и Пожарского, д.10/1, Нижний Новгород, 603005, Российская Федерация

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России³, ул. Березовская, д. 85А, Нижний Новгород, 603157, Российская Федерация

Актуальность. Одной из основных причин существования незаживающих ран является поражение микроциркуляторного русла и развивающаяся тканевая гипоксия на фоне системных заболеваний.

Цель исследования. Разработать способ подготовки кожного трансплантата к свободной пластике путем повышения концентрации эндогенного цитокина HIF-1α на фоне локальной циркуляторной компенсированной гипоксии для повышения эффективности лечения больных с длительно незаживающими ранами мягких тканей.

Материалы и методы. Гипотеза заключалась в том, что при гипоксическом прекондиционировании кожного лоскута происходит увеличение концентрации HIF-1α, что обеспечивает лучшие условия для выживания трансплантата в условиях скомпрометированной микроциркуляции. Критериями, позволяющими оценить правильность гипотезы, явились данные иммуноферментного анализа и результаты клинических исследований. В эксперименте на крысах выполняли закраивание и мобилизацию кожного лоскута в области бедра животного под контролем микроциркуляции для моделирования гипоксического прекондиционирования донорской зоны. После экспозиции в течение 30 минут и 24 часа выполняли иммуноферментный анализ образцов кожи, подвергнутой гипоксическому прекондиционированию и образцов симметричных участков тела животного. В клинической части исследования проанализировано хирургическое лечение 38 больных с сахарным диабетом 2 типа, осложненным смешанной формой синдрома диабетической стопы. Больным выполнялось оперативное вмешательство – свободная аутодермопластика расщепленным перфорированным трансплантатом традиционным способом в контрольной группе (20 человек), разработанный способ применялся в основной группе у 18 пациентов.

Результаты. По данным иммуноферментного анализа через 30 минут концентрация HIF-1α в области мобилизованного лоскута статистически значимо больше по сравнению с показателями, полученными из симметричной интактной области левого бедра. Через 24 часа от момента нанесения разрезов и закраивания кожного лоскута в основной группе отмечался дальнейший рост концентрации HIF-1α. По результатам данных клинического исследования разработанный способ гипоксического прекондиционирования трансплантата обеспечивает его эффективную адаптацию к условиям скомпрометированной микроциркуляции, что приводит к статистически значимому увеличению площади приживления с 72 (65;79) % до 84 (78;93) % ($p=0,012$).

Выводы. По данным иммуноферментного анализа в условиях локальной циркуляторной гипоксии при снижении показателя микроциркуляции на 50% от исходного происходит увеличение концентрации HIF-1α в ткани донорской области, что положительно сказывается на жизнеспособности трансплантата.

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

Training Method of Split-thickness Skin Grafts to Hypoxic Conditions Due to the Compromised Microcirculation

© V.V. BESCHASTNOV¹, S.G. IZMAJLOV¹, M.G.RYABKOV¹, M.V.BAGRYANCEV¹,
N.A.SHCHELCHKOVA², P.V.PERETYAGIN³

Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics of Public Health Ministry of Russian Federation¹, 85 A Berezovskaya Str., Nizhny Novgorod, 603157, Russian Federation

State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Central Research Laboratory², 10/1 Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

State budget health agency Nizhny Novgorod region "City Clinical Hospital № 30, Moscow district of Nizhny Novgorod"³, 85 A Berezovskaya Str., Nizhny Novgorod, 603157, Russian Federation

© В.В. Бесчастнов, С.Г. Измайлов, М.Г. Рябков, М.В. Багрянцев, Н.А. Щелчкова, П.В. Перетягин. Способ тренировки аутодермотрансплантата к условиям гипоксии на фоне скомпрометированной микроциркуляции. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2017; 10: 1: 72-78. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-1-72-78.

Relevance. One of the main reasons for the existence of non-healing wounds is defeated microvasculature and tissue hypoxia develops against the background of systemic diseases.

Purpose of the study. Develop a method for the preparation of split-thickness skin grafts by increasing the concentration of endogenous cytokine HIF-1 α on the background of the local circulatory compensated hypoxia to increase the effectiveness of treatment of patients with nonhealing wounds of soft tissues.

Materials and methods. The hypothesis was that when a skin graft hypoxic preconditioning is an increase in the concentration of HIF-1 α , which provides the best conditions for the survival of skin graft in the compromised microcirculation. Criteria to assess the correctness of the hypothesis, data were linked immunosorbent assay and results of clinical trials. In an experiment carried out on rats slit and mobilizing skin graft in animal hip controlled microcirculation to simulate hypoxic preconditioning donor area. After exposure for 30 minutes and 24 hours was performed immunoassay skin samples were subjected to hypoxic preconditioning symmetrical sections and samples of the animal's body. In the clinical part of the study analyzed the surgical treatment of 38 patients with diabetic foot. Patients underwent surgery with split-thickness skin grafts in the traditional way in the control group (20 patients), developed method used in the study group 18 patients.

Results. The concentration of HIF-1 α after 30 minutes in the mobilized flap is significantly more in comparison with those obtained from the symmetrical region of the left thigh. After 24 hours concentration HIF-1 α increase. According to the results of clinical research data developed method of hypoxic preconditioning of the split-thickness skin grafts its effective adaptation to the conditions of compromised microcirculation, which leads to a statistically significant increase in the area of engraftment 72 (65; 79) to 84% (78; 93)% ($p = 0.012$).

Conclusions. According to the immunoassay conditions in the local circulatory hypoxia at lower index of microcirculation to 50% of the original concentration of an increase in HIF-1 α donor tissue area has a positive effect on graft survival.

Keywords: diabetes, hypoxia, cytokines, wound healing, split-thickness skin grafts

Количество больных с хроническими ранами мягких тканей различной этиологии неуклонно нарастает, и они составляют значительную часть среди пациентов хирургического профиля [1, 2, 6]. Основной причиной развития длительно незаживающих ран является поражение микроциркуляторного русла и развивающаяся тканевая гипоксия на фоне системных заболеваний, таких, как сахарный диабет или атеросклероз [4, 10, 11]. Тактические и технические сложности закрытия раневых дефектов в условиях скомпрометированной микроциркуляции сопровождаются значительными финансовыми затратами, так, по оценке минимальная средняя стоимость лечения пациента с синдромом диабетической стопы, включающая амбулаторный и стационарный этапы, в том числе эндоваскулярное вмешательство, составила 43500 \$ [13]. При этом закрытия раневого дефекта удалось добиться в 70% случаев при средней продолжительности заживления 9 месяцев, 19 % диабетических язв не закрылись до смерти пациента, а на каждые 7 случаев диабетических язв приходилось 2 ампутации.

В последние десятилетия достижения фундаментальной медицины при изучении тканевой гипоксии раздвинули горизонты наших знаний о клеточных и субклеточных механизмах этого явления [5, 13, 14]. Выявлен ключевой фактор ответа организма на гипоксическое состояние – цитокин гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1 α) [15] повышение концентрации которого является необходимым и достаточным для стимулирования заживления ран в диабетической среде [9] и это представляет новые возможности воздействия на процессы репаративной регенерации. В современной литературе достаточно освещены проблемы подготовки реципиентной зоны к свободной кожной пластике

[1, 8], но остаются открытыми вопросы тренировки трансплантата к гипоксическим условиям.

Цель исследования: Разработать способ подготовки кожного трансплантата к свободной пластике путем повышения концентрации эндогенного цитокина HIF-1 α на фоне локальной циркуляторной компенсированной гипоксии для повышения эффективности лечения больных с длительно незаживающими ранами мягких тканей.

Материалы и методы

Задачей экспериментального исследования явилось: изучение влияния локальной циркуляторной гипоксии на концентрацию цитокина HIF-1 α в кожном лоскуте. Научная гипотеза заключалась в том, что при гипоксическом преколонизировании кожного лоскута при помощи локальной циркуляторной компенсированной гипоксии происходит увеличение концентрации HIF-1 α , что обеспечивает лучшие условия для выживания трансплантата в условиях скомпрометированной микроциркуляции. Критериями, позволяющими оценить правильность гипотезы, явились данные иммуноферментного анализа и результаты клинических исследований. При проведении эксперимента использовали 18 белых беспородных крыс-самцов массой 250-300 г., которые предварительно были распределены по группам методом рандомизации.

Экспериментальное исследование включало в себя выполнение следующих этапов:

1. Закраивание и мобилизация кожного лоскута в области бедра животного под контролем микроциркуляции для моделирования гипоксического преколонизирования донорской зоны.

2. Иммуноферментный анализ образцов кожи, подвергнутой гипоксическому прекондиционированию и образцов симметричных участков тела животного через 30 минут и 24 часа экспозиции.

3. Статистическая обработка результатов исследования.

Состояние микроциркуляции в исследуемой области контролировали при помощи лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), для чего использовали аппарат ЛАКК-02. В эксперименте сравнивали показатели концентрации HIF-1 α в симметричных областях у одного и того же животного: контролем служил образец кожных покровов левого бедра, а на симметричном участке справа выполняли моделирование локальной циркуляторной гипоксии. С этой целью на коже нижней конечности справа производили два параллельных разреза до поверхностной фасции длиной 2 см на расстоянии 1 см друг от друга, тщательно останавливали кровотечение, накладывали внутрикожный непрерывный шов. Для наложения шва использовали атравматичную нить. При снижении интегрального показателя микроциркуляции менее чем на 50% от исходных цифр, выполняли мобилизацию кожного лоскута, отделяя его от поверхностной фасции. Указанными действиями добивались снижения кровоснабжения кожного лоскута на 50%, создавая тем самым условия локальной компенсированной циркуляторной гипоксии. У 9 экспериментальных животных через 30 минут и у 9 – через 24 часа от момента нанесения двух параллельных разрезов (формирования компенсированной локальной циркуляторной гипоксии) производили забор образца кожи нижней конечности справа в центре лоскута и направляли на иммуноферментный анализ.

Определение концентрации HIF1- α в каждом лоскуте выполняли по следующей методике: для приготовления кожных гомогенатов промывали образец кожи в охлажденном фосфатно-солевом буфере pH 7,0-7,2 (с целью удаления крови перед гомогенизацией). Растирали образец кожи в ступке с чистым кварцевым песком на льду с добавлением 5 мл 0,9% физиологического раствора. Полученную взвесь переливали в микроцентрифужную пробирку с крышкой типа «Эппендорф», крышку закрывали, устанавливали в двусторонний штатив для пробирок. На крышке пробирки типа «Эппендорф» указывали присвоенный порядковый номер. Порядковый номер и данные массы образца кожи заносили в журнал. Пробирки типа «Эппендорф» центрифугировали в течение пятнадцати минут с ускорением 1 500 g при температуре 4 оС. Супернатант использовали для определения концентрации HIF-1 α . Содержание HIF-1 α в коже экспериментальных животных определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора ELISA Kit for Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (HIF1 α) Cat.SEA798Ra для гомогенатов тканей фирмы Cloud-Clone Corp (Китай).

В клинической части исследования проанализировано хирургическое лечение 38 больных с сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы. Больных с ишемической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы предварительно направляли к сосудистому хирургу для реваскуляризирующего вмешательства. С целью закрытия кожного дефекта больным нами выполнялось оперативное вмешательство – свободная аутодермопластика расщепленным перфорированным трансплантатом традиционным способом в контрольной группе (20 человек) и разработанный способ применялся в основной группе у 18 пациентов.

В основной группе закраивание кожного лоскута производилось под контролем ЛДФ за 24 часа до планируемой операции по пластическому закрытию раневого дефекта расщепленным кожным лоскутом. Выполняли два параллельных разреза в донорской области таким образом, что длина разрезов соотносилась с расстоянием между ними как 2/1. При необходимости выполняли мобилизацию лоскута, добиваясь снижения уровня микроциркуляции на 50% от исходного. После чего разрезы ушивали внутрикожным косметическим швом. Через сутки трансплантат забирали дерматомом из области между разрезами.

Средний возраст пациентов составил 52,4 \pm 4,2 года. Мужчин было 17 (45 %), женщин – 21 (55 %). Количество больных, которым предварительно была выполнена сосудистая реконструктивная операция, составило 16 (42 %).

Степень поражения тканей при синдроме диабетической стопы оценивали по шкале Wagner. Основную часть – 19 пациентов (50 %) составили больные с 2-й степенью, с 3-й степенью поражения тканей стопы было 10 больных (26 %) и 9 (24 %) пациентов имели дефекты после ранее выявленных оперативных вмешательств.

У всех пациентов в основной и контрольной группах имелась сопутствующая патология, осложняющая течение основного заболевания. Наиболее часто встречались ожирение (24 пациента – 63 %) и гипертоническая болезнь (21 пациент – 55 %). Кроме того, отмечены другие заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания легких и мочеполовой системы. Большинство больных имели сочетанную патологию.

Результаты лечения у всех пациентов были оценены по трехбалльной системе [3] перед их выпиской из стационара: хорошо, удовлетворительно, неудовлетворительно.

Хорошим считали результат, при котором удалось добиться заживления не менее 80% площади раны. Хорошие функциональные результаты предусматривали восстановление полноценного кожного покрова, сохранение объема движений, отсутствие контрактур в области суставов, сохранение опороспособности при локализации раны на конечности.

Как удовлетворительный расценивали результат при закрытии от 40 до 80% площади раневой поверхности. В такой ситуации пациенты с остаточной гранулирующей раной были выписаны на амбулаторное лечение до ее заживления вторичным натяжением. В эту же группу относили пациентов, если имелись в отдаленном периоде рубцовые деформации мягких тканей, изъязвления, выраженный косметический дефект за счет сморщивания трансплантата, образования складок на нем, гиперпигментации; поперечных борозд в области послеоперационного рубца после удаления швов, умеренные нарушения функции суставов в связи с рубцовыми деформациями, ограничивающими объем движений.

Неудовлетворительным ближайший результат лечения считали в случае развития осложнений, при которых значительная часть раны (более 40%) оставалась незакрытой, при выраженных нарушениях движений, контрактурах, нарушении опороспособности конечности. При этом больным предлагалась повторная кожно-пластическая операция либо местное лечение до заживления раны вторичным натяжением.

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерную программу Statistica 6.0 [7]. Для оценки статистической значимости различий при сравнении групп по качественному признаку применяли точный метод Фишера. В эксперименте создавались условия локальной циркуляторной компенсированной гипоксии с целью гипоксического прекондиционирования кожи животного путем нанесения параллельных разрезов и мобилизации кожного лоскута. Поскольку задачей исследования было сравнение концентрации цитокина HIF-1 α до и после изучаемого воздействия, при статистическом анализе

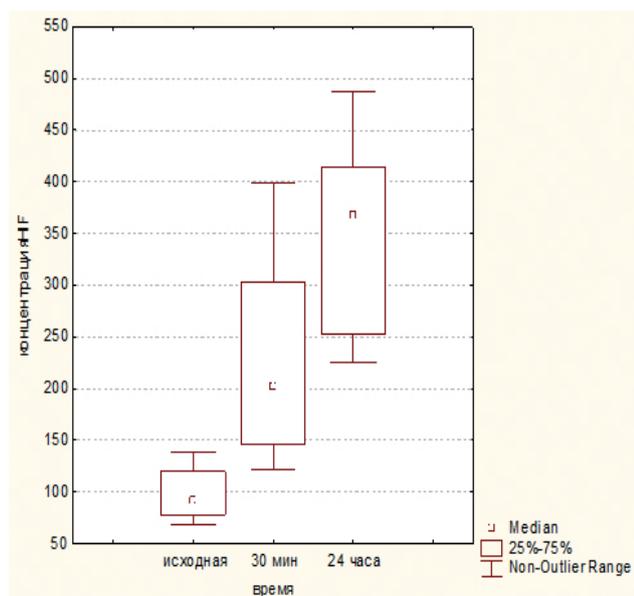


Рис. 1. Изменения концентрации – HIF-1 α в мобилизованном кожном лоскуте (нг/мл) / Fig. 1. Changes in the concentration of HIF-1 α in the mobilized skin flap (ng/ml).

использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Выборочные параметры, приводимые далее, имеют следующие обозначения: Me – медиана, Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль, n – объем анализируемой подгруппы, p – величина статистической значимости различий. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Исходный показатель микроциркуляции по данным лазерного анализатора капиллярного кровотока на правом бедре животных составил XX, на левом – УУ, различия статистически незначимы ($p > 0,4$). После закраивания и мобилизации кожного лоскута на правом бедре показатель микроциркуляции снижался до XX. По данным иммуноферментного анализа через 30 минут концентрация HIF-1 α в области мобилизованного лоскута составила 202 [140,5; 458] нг/мл, что статистически значимо ($p = 0,007$) больше по сравнению с показателями (91,8 [74,3;124]) нг/мл, полученными из симметричной интактной области левого бедра.

Дальнейшие исследования выявили, что через 24 часа от момента нанесения разрезов и закраивания кожного лоскута в основной группе отмечалось увеличение концентрации HIF-1 α (Me [Q1;Q3]) 367,2 [246,3;423,7] (рис. 1). При этом отмечались статистически значимые различия как с показателями концентрации HIF-1 α в интактной коже, так и с данными, полученными через 30 минут после начала гипоксического воздействия ($p = 0,008$). Таким образом, при анализе результатов эксперимента выявлена статистически значимая разница в концентрации цитокина HIF-1 α в коже донорской области при подготовке ее к условиям гипоксии предложенным способом. Это свидетельствует о том, что в тканях, находящихся между двумя параллельными разрезами возникает нарушение микроциркуляции и циркуляторная компенсированная гипоксия. В условиях компенсированной гипоксии происходит накопление цитокинов, в первую очередь – HIF-1 α .

Представленные результаты свидетельствуют о том, что гипотеза о ключевой роли HIF-1 α , активирующегося в условиях локальной циркуляторной компенсированной гипоксии при дозированной дермотензии и при поэтапном формировании кожного лоскута подтвердилась. Установлено, что гипоксическое прекондиционирование, осуществляемое посредством закраивания и мобилизации кожного лоскута положительным образом сказывается на процессах заживления раны.

При клиническом использовании предложенного способа гипоксического прекондиционирования получены следующие результаты. При традиционном способе выполнения свободной кожной пластики расщепленным лоскутом послеоперационные раневые осложнения наблюдались у 14 пациентов из 20 (70%). Из них у 6 (30 %) имело место частичное гнойное

расплавление и у 6 (30 %) отмечен некроз более 40% площади трансплантата. Среди этих пациентов у 2 (10%) больных произошло нагноение раны с полным некрозом лоскута. Применяемые традиционные меры по улучшению микроциркуляции и профилактике инфекционных осложнений в области кожной пластики не всегда давали ожидаемый клинический эффект.

Собственные клинические наблюдения за процессом заживления раневого дефекта после выполнения кожной пластики расщепленным кожным лоскутом традиционным способом, показали, что он имеет следующий принципиальный недостаток: при использовании кожной пластики расщепленным кожным лоскутом у больных сахарным диабетом, то есть в условиях скомпрометированного на микроциркуляторном уровне кровоснабжения тканей реципиентной зоны, на фоне тканевой гипоксии высока вероятность некроза лоскута или развитие инфекционного процесса.

Вследствие присущих традиционному методу выполнения кожной пластики расщепленным кожным лоскутом недостатков удлинялись сроки заживления раны и ухудшались косметические характеристики рубца.

Ни в одном случае не было отмечено инфекционных осложнений со стороны наложенного внутрикожного косметического шва. В отдаленном периоде косметических дефектов также не отмечалось. На фоне измененного цвета донорской зоны рубец от внутрикожного косметического шва был незаметен.

В основной группе после выполнения свободной аутодермопластики расщепленным лоскутом по разработанной методике жизнеспособность трансплантата сохранялась на 84 (79; 93) % его площади. В контрольной группе приживление отмечено на 72 (65; 79) % площади трансплантата ($p=0,012$).

При предложенном способе кожной пластики с предварительным гипоксическим прекондиционированием трансплантата хорошие результаты получены у 16 больных из 18, а при традиционном способе хорошие результаты отмечены у 8 больных из 20 ($p=0,0025$). Удовлетворительные результаты получены у 2 пациентов из 18 в основной группе против 9 из 20 в контрольной ($p=0,033$). Статистически значимых различий в количестве неудовлетворительных результатов между группами не выявлено.

Список литературы

1. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. Руководство для врачей. 2-е переработанное и дополненное издание. ИД «Медпрактика-М» 2015; 496.
2. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Теплякова О.В., Дробушевская А.И., Пожиленкова Е.А., Моргун А.В., Шапран М.В., Коваленко А.О. Комбинированная озонотерапия в лечении инфекционных заболеваний мягких тканей у больных сахарным диабетом. Хирургия 2015; 2; 63-69.
3. Гостищев В.К., Липатов К.В., Комарова Е.А. Дифференцированный подход к выбору кожно-пластических операций

В настоящее время выстраивается система комплексного лечения пациентов с поражением магистральных артерий, хирургическое звено которой включает специалистов по сосудистой хирургии, пластической хирургии и хирургической инфекции [4]. Все шире применяются методы реваскуляризации конечности, предотвращающие ампутацию конечности даже при наличии значительного ишемического повреждения мягких тканей, но выдвигающие новые требования к возможностям хирургов по закрытию раневого дефекта. В связи с этим, необходимой составляющей комплексного лечения являются кожно-пластические операции, а одним из эффективных методов закрытия раневых дефектов остается свободная кожная пластика [16]. Несмотря на техническую простоту метода, результаты его применения у больных сахарным диабетом пока не удовлетворяют хирургов, поскольку приживлению трансплантата в условиях скомпрометированной микроциркуляции препятствуют патогенетические механизмы, связанные, в первую очередь, с тканевой гипоксией, что определяет необходимость дальнейшего совершенствования способов решения этой проблемы.

Выводы

1. По данным иммуноферментного анализа в условиях локальной циркуляторной гипоксии при снижении показателя микроциркуляции на 50% от исходного происходит увеличение концентрации HIF-1 α в ткани донорской области, что положительно сказывается на жизнеспособности трансплантата.
2. Разработанный способ двухэтапной свободной кожной пластики расщепленным лоскутом основан на увеличении концентрации HIF-1 α в области локальной циркуляторной гипоксии, что позволяет использовать этот эффект для тренировки кожного трансплантата к условиям скомпрометированной микроциркуляции в реципиентной зоне.
3. Внедрение разработанного способа в клиническую практику позволяет улучшить результаты лечения больных с длительно незаживающими ранами на фоне сахарного диабета. При использовании предложенного способа для закрытия раневых дефектов получены хорошие результаты лечения в 16 из 18 случаев, а в контрольной – в 8 из 20 случаев ($p=0,0025$).

References

1. Bensman V.M. Khirurgiia gnoino-nekroticheskikh oslozhnenii diabeticheskoi stopy. Rukovodstvo dlia vrachei. 2-e pererabotannoe i dopolnnoe izdanie. [Surgery purulent-necrotic complications of diabetic foot. A guide for physicians. 2nd revised and expanded edition] ID "Medpraktika-M" 2015; 496.
2. Vinnik Iu.S., Salmina A.B., Tepliakova O.V., Drobushvskaya A.I., Pozhilenkova E.A., Morgun A.V., Shapran M.V., Kovalenko A.O. Kombinirovannaya ozonoterapiya v lechenii infektsionnykh zabolevanii miagkikh tkanei u bol'nykh sakharnym diabetom. [Combined ozone therapy in the

- у больных с хирургической инфекцией. Хирургия 2009; 12; 19-24.
4. Кудыкин М.Н., Корейба К.А., Минабутдинов А.Р., Дерябин Р.А., Васягин А.Н., Шейко Г.Е. Пути совершенствования помощи пациентам с синдромом диабетической стопы. Приложение к журналу Consilium Medicum Хирургия 2015; 2; 5-8.
 5. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции. Биологические мембраны 2012; 4; 238-252.
 6. Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Соков С.Л., 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; 157-162.
 7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. МедиаСфера 2006; 304.
 8. Хрупкин В.И., Зубрицкий В.Ф., Ивашкин А.Н., Артемьев А.А., Фоминых Е.М. Дерматоластика раневых дефектов: руководство. ГЭОТАР-Медиа 2009; 192.
 9. 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; 105; 49; 19426-19431.
 10. Catrina S.B., Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32; 1; 179-85.
 11. Garwood C.S., Steinberg J.S. What's new in wound treatment: a critical appraisal. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32; 1; 268-74.
 12. 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 preconditioning: a newhypoxia-inducible factors era in clinical medicine. Acta Physiol (Oxf) 2016; 216; 4; 395-406.
 13. Joret M.O. et al. The financial burden of surgical and endovascular treatment of diabetic foot wounds. J Vasc Surg. 2016; 64(3); 648-55.
 14. Lokmic Z., Lokmic Z., Musyoka J., Hewitson T.D., Darby I.A. Hypoxia and hypoxia signaling in tissue repair and fibrosis. Int Rev Cell Mol Biol. 2012; 296; 139-185.
 15. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell. 2012; 148; 3; 399-408.
 16. Sorg H., Tilkorn D.J., Hager S., Hauser J., Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. Eur Surg Res. 2016; 58; 1-2; 81-94.
- Поступила 08.01.2017
3. treatment of infectious diseases of the soft tissues in patients with diabetes mellitus] Surgery 2015; 2; 63-69.
 4. Gostishchev V.K., Lipatov K.V., Komarova E.A. Differentsirovannyi podkhod k vyboru kozhno-plasticheskikh operatsii u bol'nykh s khirurgicheskoi infektsiei. [A differentiated approach to the selection of skin plastic surgery patients with surgical infection] Surgery 2009; 12; 19-24.
 4. Kudykin M.N., Koreiba K.A., Minabutdinov A.R., Deriabina R.A., Vasiagin A.N., Sheiko G.E. Puti sovershenstvovaniia pomoshchi patsientam s sindromom diabetichekoi stopy [Ways to improve the care of patients with diabetic foot syndrome. Annex to the Consilium Medicum journal] Surgery 2015; 2; 5-8.
 5. Luk'ianova L.D., Kirova Iu.I., Sukoian G.V. Signal'nye mekhanizmy adaptatsii k gipoksii i ikh rol' v sistemnoi reguliatsii. [Signal mechanisms of adaptation to hypoxia and their role in system regulation] Biological membranes 2012; 4; 238-252.
 6. Mitish V.A., Paskhalova Iu.S., Sokov S.L., Ermilin I.V., Gariaeva V.V., Doronina L.P., Sitkin I.I. Opyt organosokhraniushchego lecheniia sindroma diabetichekoi stopy neuroishemicheskoi formy v gnoino-nekroticheskoi stadii. [Experience of organ preservation treatment of diabetic foot syndrome, neuroischemic form in the necrotic stage] Bulletin of RPFU, series Medicine 2010; 3; 157-162.
 7. Rebrova O.Iu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. [Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA] Mediasphere 2006; 304.
 8. Khрупкин V.I., Zubritskii V.F., Ivashkin A.N., Artem'ev A.A., Fominykh E.M. Dermatoplastika ranevykh defektov: rukovodstvo. [Dermatoplasty wound defects: manual] GEOTAR-Media 2009; 192.
 9. 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; 105; 49; 19426-19431.
 10. Catrina S.B., Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32; 1; 179-85.
 11. Garwood C.S., Steinberg J.S. What's new in wound treatment: a critical appraisal. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32; 1; 268-74.
 12. 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 preconditioning: a newhypoxia-inducible factors era in clinical medicine. Acta Physiol (Oxf) 2016; 216; 4; 395-406.
 13. Joret M.O. et al. The financial burden of surgical and endovascular treatment of diabetic foot wounds. J Vasc Surg. 2016; 64(3); 648-55.
 14. Lokmic Z., Lokmic Z., Musyoka J., Hewitson T.D., Darby I.A. Hypoxia and hypoxia signaling in tissue repair and fibrosis. Int Rev Cell Mol Biol. 2012; 296; 139-185.
 15. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell. 2012; 148; 3; 399-408.
 16. Sorg H., Tilkorn D.J., Hager S., Hauser J., Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. Eur Surg Res. 2016; 58; 1-2; 81-94.
- Received 08.01.2017

Информация об авторах

1. Бесчастнов В.В. - д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургии Нижегородской государственной медицинской академии, научный консультант хирургического отделения Городской клинической больницы №30, e-mail: vvb748@mail.ru
2. Багрянцев М.В. - ординатор хирургического отделения Городской клинической больницы №30
3. Рябков М.Г. - д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургии Нижегородской государственной медицинской академии
4. Измайлов С.Г. - д.м.н., профессор кафедры хирургии Нижегородской государственной медицинской академии
5. Щелчкова Н.А. - к.б.н., зав. отделом молекулярно-клеточных технологий центральной научно-исследовательской лаборатории Нижегородской государственной медицинской академии
6. Перетягин П.В. - младший научный сотрудник отделения экспериментальной медицины Приволжского федерального медицинского исследовательского центра Минздрава России

Information about the Authors

1. Beschastnov V.V. - MD, Professor Nizhny Novgorod State Medical Academy
2. Bagryancev M.V. - intern of State budget health agency City Clinical Hospital № 30"
3. Ryabkov M.G. - MD, Professor Nizhny Novgorod State Medical Academy
4. Izmajlov S.G. - MD, Professor Nizhny Novgorod State Medical Academy
5. Shchelchkova N.A. - PhD, head of the department of molecular and cellular technologies of Central Research Laboratory of Nizhny Novgorod State Medical Academy
6. Peretyagin P.V. - research Assistant of Department of Experimental Medicine of Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics of Public Health Ministry of Russian Federation