

КУДЫКИН М. Н.<sup>1</sup>, БЕСЧАСТНОВ В. В.<sup>2</sup>,  
ДЕРЯБИН Р. А.<sup>1</sup>, ШЕЙКО Г. Е.<sup>1</sup>,  
ЦЕЛОУСОВА Л. М.<sup>1</sup>, БЕЛОВА А. Н.<sup>1</sup>

## Роль гипоксией индуцированного фактора при синдроме хронической ишемии нижней конечности и влияние сахарного диабета на процесс ангиогенеза

<sup>1</sup> Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр  
603155, Россия, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, д. 18

<sup>2</sup> Государственная клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода  
605157, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Березовская, д. 85  
e-mail: flebolog@live.com

Статья поступила в редакцию 03.05.17 и принята к печати 07.06.17.

### Реферат

В обзоре мы обратим свое внимание на роль гипоксией индуцированного фактора (ГИФ) в развитии ответа организма на гипоксию. Особое внимание будет уделено регуляции клеточного ответа на гипоксию при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета (СД). При длительном воздействии пониженных уровней содержания кислорода клетки способны выживать путем активации транскрипции ряда генов, которые участвуют в ангиогенезе, метаболизме глюкозы и пролиферации клеток. Искусственное повышение концентрации и активности ГИФ стимулирует ангиогенез, улучшая заживление язв нижних конечностей. Приводятся данные литературы о возможных методах повышения концентрации ГИФ в тканях, которые потенциально могут быть использованы для стимулирования заживления ран у больных с СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гипоксия, гипоксией индуцированный фактор, заживление ран, ангиогенез

**Для цитирования:** Кудыкин М. Н., Бесчастнов В. В., Дерябин Р. А., Шейко Г. Е., Целоусова Л. М., Белова А. Н. Роль гипоксией индуцированного фактора при синдроме хронической ишемии нижней конечности и влияние сахарного диабета на процесс ангиогенеза. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(3):4–9. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-3-4-9

### Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой актуальную проблему современной медицины. Согласно Международной Федерации диабета (International Diabetes Federation или IDF), в мире на 2016 г. насчитывается 425 млн человек, страдающих СД. К 2040 г. уровень заболеваемости СД вырастет до 640 млн человек. Поражение нижних конечностей является частой причиной госпитализации и смертности больных СД [23]. Наиболее частым осложнением СД является формирование язв стоп [4, 5]. По разным данным, процент больных с язвенными дефектами стоп варьирует от 4 до 27 %, составляя в среднем 15 %. Формирование язв стоп у пациентов с СД является причиной дальнейшего инфицирования, развития гангрены, что, в свою очередь, приводит к ампутации конечности. Частота ампутаций нижних конечностей у больных с СД в 15 раз выше, чем у пациентов без СД. Известно, что примерно 50–70 % всех атравматических ампутаций нижних конечностей обусловлены формированием диабетических язв стоп [6, 17, 24, 29].

Формирование длительно незаживающих язв стоп включает целый каскад патогенетических механизмов с развитием метаболических и сосудистых нарушений. Важнейшая роль в патогенезе развития язв стоп, а также в процессах их заживления принадлежит гипоксии, которая служит пусковым механиз-

мом в развитии кровеносных сосудов [10]. Гипоксия представляет собой состояние, при котором клетки и ткани неадекватно обеспечиваются кислородом [1]. Многочисленные обзоры последних лет свидетельствуют о пристальном внимании современного научного мира к изучению клеточных и субклеточных механизмов регулирования кислородного гомеостаза [2, 30].

### Гипоксией индуцированный фактор и его роль в ангиогенезе

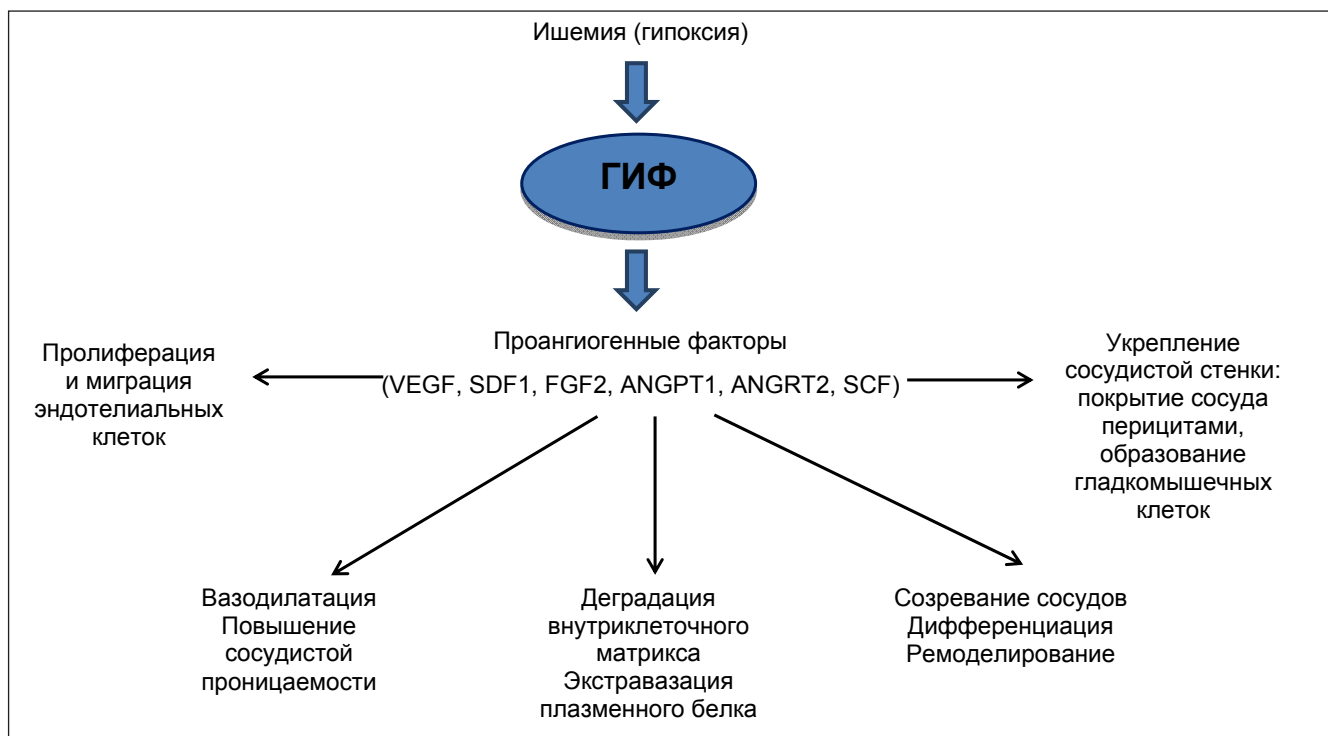
В патогенезе гипоксии ключевыми моментами являются накопление в тканях ионов водорода, нарастание метаболического ацидоза и дефицита аденозинтрифосфата (АТФ), дезорганизация дыхательных ассамблей, что приводит к повреждению клеточных структур. В ответ на недостаток кислорода клетки способны дать быстрый и адекватный ответ на гипоксический стресс, активировать процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз [16, 33]. Активация всех вышеперечисленных процессов происходит за счет выделения гипоксией индуцируемого фактора (ГИФ) (hypoxia-inducible factor, или HIF), который был открыт Грегом Семензой с коллегами из университета Джона Хопкинса в США в 1992 г. [34]. Среди множества различных транскрипционных факторов,

таких как металлотранскрипционный фактор (metal transcription factor 1, или MTF1), ядерный фактор  $\kappa B$  (nucleofactor или NF $\kappa B$ ), cFos и cJun, ГИФ является ключевым транскрипционным регулятором генов, обуславливающим реакцию клеток на гипоксию. ГИФ регулирует около 190 генов, отвечающих за ангиогенез, эритропоэз и апоптоз [32]. ГИФ состоит из двух субъединиц: ГИФ- $\alpha$  и ГИФ- $1\beta$ . ГИФ- $\alpha$  может встречаться в виде различных изоформ – ГИФ- $1\alpha$ , ГИФ- $2\alpha$  и ГИФ- $3\alpha$  [3].

Ведущая роль в процессе заживления ран при развитии тканевой гипоксии принадлежит ангиогенезу, т. е. процессу формирования кровеносного русла из уже существующих сосудов (рисунок) [7]. Ангиогенез является многоэтапным процессом, требующим участия многих биологических систем. В ответ на гипоксию, ишемию или повреждение кровеносных сосудов выделяется ГИФ, который активирует транскрипцию множества проангиогенных факторов роста и цитокинов, включая эндотелиальный фактор роста (VEGF), стромальный фактор роста (SDF1), фактор роста фибробластов 2 (FGF2), ангиопоэтин 1 и ангиопоэтин 2 (ANGPT1 и ANGPT2) и фактор стволовых клеток (SCF) [9, 27, 38]. Сосудистые эндотелиальные факторы роста (VEGF) являются гликопротеинами и отвечают за формирование новых сосудов [28]. В ответ на выделение VEGF увеличивается сосудистая проницаемость, что приводит к миграции эндотелиальных клеток [11]. ANGPT1 и ANGPT2 оказывают антагонистическое действие во время ангиогенеза. ANGPT1, являясь природным ингибитором проницаемости сосудов, обеспечивает защиту от утечки плазмы, в то время как ANGPT2 участвует

в дестабилизации сосуда с помощью гладкомышечных клеток и повышения проницаемости [20, 37]. В итоге матричные металлопротеиназы (ММР) ускоряют развитие кровеносных сосудов. Постепенно мигрирующие эндотелиальные клетки формируют тяж, внутри которого впоследствии образуется полость [10]. На последних этапах вновь созданный капилляр покрывается перицитами и гладкомышечными клетками, что приводит к укреплению сосудистой стенки. Дальнейшее расширение диаметра просвета сосуда называется артериогенезом [19, 41].

По мере изучения роли ГИФ в ангиогенезе разрабатываются методы терапевтического применения ГИФ. Имеется множество исследований, проведенных на животных, в которых выявлено положительное влияние ГИФ за счет стимуляции ангиогенеза при ишемии нижних конечностей. Так, В. Н. Jiang et al. установили, что ГИФ увеличивает свою активность в геометрической прогрессии при снижении концентрации кислорода в крови [13]. В исследовании Н. Niemi et al. передачу ГИФ- $1\alpha$  и ГИФ- $2\alpha$  производили с помощью инъекции аденовируса в кроличьи ишемизированные задние конечности, что приводило к увеличению кровотока с последующей индукцией ангиогенеза. Было выявлено, что размеры и число капилляров у кроликов, которым производили передачу ГИФ- $1\alpha$  и ГИФ- $2\alpha$  с помощью аденовируса, превосходили аналогичные показатели у кроликов, которым был трансдуцирован VEGF. Также было выявлено, что при переносе генов VEGF новообразованные сосуды имели неплотную структуру, по сравнению с животными, которые получали ГИФ- $1\alpha$  и ГИФ- $2\alpha$  [25]. В исследовании Т. Н. Patel et al. производили инъекции аденовируса, кодирующего активную форму ГИФ- $1\alpha$



Процесс ангиогенеза при активации ГИФ в ответ на гипоксию: VEGF – эндотелиальный фактор роста; SDF1 – стромальный фактор роста; FGF2 – фактор роста фибробластов 2; ANGPT1 – ангиопоэтин 1; ANGPT2 – ангиопоэтин 2; SCF – фактор стволовых клеток [7]

## ОБЗОРЫ

(AdCA5) в мышцы ишемизированной конечности кроликов. Было выявлено улучшение восстановления кровотока путем стимуляции ангиогенеза, а также то, что применение AdCA5 индуцирует регуляцию проангиогенных факторов (FGF-2, фактора роста гепатоцитов, MCP-1, PDGF-BB, PDGFR, SDF-1 и VEGF) [26]. В другом исследовании AdCA5 вводили в эндотелий сосудов, что приводило к утолщению базальной мембраны [21]. В исследовании N. Skuli et al. было показано, что снижение ГИФ-2α в мышечных эндотелиальных клетках приводило к VEGF-индуцированному увеличению проницаемости сосудов, что сопровождалось миграцией эндотелиальных клеток и дальнейшим ангиогенезом [35].

Согласно проведенным исследованиям, можно использовать другой подход для активации ангиогенеза, который связан с модификацией и дальнейшим введением молекул, регулирующих активность ГИФ-1α, синтезируемого в ишемизированных тканях [14, 31]. В исследовании M. Milkiewicz et al. было выявлено, что ГИФ-1α может быть повышен за счет подавления пролилгидроксилазы при помощи диметилноксалилглицина (DMOG). Системное введение DMOG мышам в задние конечности при ишемии тканей приводило к повышению ГИФ-1α, что в итоге сопровождалось неоваскуляризацией тканей [22]. Согласно результатам исследования J. Li et al., введение пептида PR39 приводит к значительному увеличению ГИФ-1α вне зависимости от наличия гипоксии [18]. Ряд исследований продемонстрировал важную роль ГИФ-1 в активации ангиогенеза путем регулирования транскрипции ангиогенных факторов, как в условиях гипоксии конечности, так и при отсутствии гипоксии [15, 21]. Кроме того, выявлено, что применение только одного проангиогенного фактора, такого как ГИФ, может быть недостаточным. Таким образом, возможно, требуется использование комбинации из нескольких проангиогенных факторов [41].

Стимуляция ангиогенеза в ответ на гипоксию тканей на фоне СД имеет ряд особенностей. Как известно, основной причиной развития поздних осложнений СД является хроническая гипергликемия [39]. Именно хроническая гипергликемия, по данным исследования H. Thangarajah et al., приводит к нарушению выработки ГИФ, VEGF и других факторов, способствующих ангиогенезу [36]. Эти данные подтвердились в ряде других исследований [8, 12]. В дальнейшем было выяснено, что при фармакологической нормализации уровня гликемии и последующей генетической активации ГИФ-1 удалось улучшить заживление ран у мышей, больных СД [40]. В исследовании H. Thangarajah представлены данные, демонстрирующие, что в условиях гипергликемии нарушается не только стабильность, но и функция ГИФ-1, а СД может быть причиной гипоксии артериальной стенки вплоть до образования сосудистых поражений [36]. В целом, принимая во внимания тот факт, что сосудистые нарушения и гипоперфузия крови считаются основными патогенетическими механизмами развития диабетических язв, результаты представленных исследований сви-

детельствуют о важной роли ГИФ-1 в управлении раневого процесса на фоне СД.

## Заключение

Таким образом, сохраняется необходимость в дальнейшем изучении фундаментальных механизмов развития раневого процесса при СД. На данный момент остаются спорными многие вопросы, важнейшим из которых является отсутствие общепринятой эффективной стратегии лечения диабетических язв. Одним из перспективных направлений в изучении СД является исследование гипоксии, в виду ее ключевой роли в развитии многих осложнений СД. Уже продемонстрирована роль ГИФ в процессах ангиогенеза и репарации ран при поражении нижних конечностей. Изучение возможностей клинического применения ГИФ и других проангиогенных факторов в лечении диабетических язв, на наш взгляд, может привести к созданию новых методов профилактики и лечения угрожающих жизни расстройств у больных с СД.

## Литература

1. Левченкова О. С. Нейропротективное действие антиоксидантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного прекондиционирования при ишемии головного мозга / О. С. Левченкова, В. Е. Новиков, Э. А. Парфенов, К. Н. Кулагин // Бюллетень эксперимент. биол. и мед. 2016. Т. 162. № 8. С. 173–177. doi: 10.1007/s10517-016-3578-9.
2. Лукьянова Л. Д., Кирова Ю. И., Сукоян Г. В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции // Биол. мембраны. 2012. Т. 29. № 4. С. 238–252.
3. Серебровская Т. В. Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания // Украин. пульмонол. журн. 2005. № 3. С. 77–81.
4. Aalaa M., Malazy O. T., Sanjari M. et al. Nurses' role in diabetic foot prevention and care. // J. Diabetes Metab. Disord. 2012. Vol. 11. P. 24. doi: 10.1186/2251-6581-11-24.
5. Alavi A., Sibbald R. G., Mayer D. et al. Diabetic foot ulcers: Part II. Management // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 70. № 1. P. 21.e1–2124. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.048.
6. Bakri F. G., Allan A. H., Khader Y. S. et al. Prevalence of Diabetic Foot Ulcer and its Associated Risk Factors among Diabetic Patients in Jordan // J. Med. J. 2012. Vol. 46. № 2. P. 118–125.
7. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis // Nature Medicine. 2000. Vol. 6. № 4. P. 389–395. doi: 10.1038/7465.
8. Catrina S. B., Okamoto K., Pereira T. et al. Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1α protein stability and function // Diabetes. 2004. Vol. 53. № 12. P. 3226–3232.
9. Ceradini D. J., Kulkarni A. R., Callaghan M. J. et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1 // Nat Med. 2004. Vol. 10. № 8. P. 858–864. doi: 10.1038/nm1075.
10. Conway E. M., Collen D., Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth // Cardiovascular Research. 2001. Vol. 49. № 3. P. 507–521. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00281-9.
11. Eliceiri B. P., Paul R., Schwartzberg P. L. et al. Selective requirement for Src kinases during VEGF-induced angiogenesis and vascular permeability // Molecular Cell. 1999. Vol. 4. № 6. P. 915–924. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80221-x.
12. Gao W., Ferguson G., Connell P. et al. High glucose concentrations alter hypoxia-induced control of vascular



- smooth muscle cell growth via a HIF-1 $\alpha$ -dependent pathway // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007. Vol. 42. P. 609–619. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.12.006.
13. Jiang B. H. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O<sub>2</sub> tension / B. N. Jiang, G. L. Semenza, C. Bauer, H. H. Marti // *Am. J. Physiol.* 1996. Vol. 271. P. 1172–1180.
14. Kaelin W. G., Ratcliffe P. J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway // *Molecular Cell.* 2008. Vol. 30. № 4. P. 393–402. doi: 10.1016/j.molcel.2008.04.009.
15. Kelly B. D., Hackett S. F., Hirota K. et al. Cell type specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1 // *Circ. Res.* 2003. Vol. 93. № 11. P. 1074–1081. doi: 10.1161/01.RES.0000102937.50486.1B.
16. Lando D., Gorman J. J., Whitelaw M. L. et al. Oxygen-dependent regulation of hypoxia-inducible factors by prolyl and asparaginylhydroxylation // *Eur. J. Biochem.* 2003. Vol. 270. № 5. P. 781–790. doi: 10.1046/j.1432-1033.2003.03445.x.
17. Leone S., Pascale R., Vitale M. et al. Epidemiology of diabetic foot // *Infez. Med.* 2012. Vol. 20. Suppl. 1. P. 8–13.
18. Li J., Post M., Volk R. et al. PR39, a peptide regulator of angiogenesis // *Nature Medicine.* 2000. Vol. 6. P. 49–55. doi: 10.1038/71527.
19. Lindahl P. Endothelial-perivascular cell signaling in vascular development: lessons from knockout mice / P. Lindahl, M. Hellström, M. Kalén, C. Betsholtz // *Current Opinion in Lipidology.* 1998. Vol. 9. № 5. P. 407–411. doi: 10.1097/00041433-199810000-00004.
20. Maisonpierre P. C., Suri C., Jones P. F. et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis // *Science.* 1997. Vol. 277. № 5322. P. 55–60. doi: 10.1126/science.277.5322.55.
21. Manalo D. J., Rowan A., Lavoie T. et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1 // *Blood.* 2005 Jan. Vol. 105. № 2. P. 659–669. doi: 10.1182/blood-2004-07-2958.
22. Milkiewicz M., Pugh C. W., Egginton S. Inhibition of endogenous HIF inactivation induces angiogenesis in ischaemic skeletal muscles of mice // *J. of Physiology.* 2004. Vol. 560. № 1. P. 21–26. doi: 10.1113/jphysiol.2004.069757.
23. Mima A. Incretin-Based Therapy for Prevention of Diabetic Vascular Complications // *J. of Diabetes Research.* 2016. Vol. 2016. P. 1–12. doi: http://dx.doi.org/10.1155/2016/1379274.
24. Nather A., Bee C. S., Huak C. Y. et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss // *J. Diabetes Complications.* 2008. Vol. 22. P. 77–82. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.04.004.
25. Niemi H., Honkonen K., Korpisalo P. et al. HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  induce angiogenesis and improve muscle energy recovery // *Eur. J. of Clinical Investigation.* 2014. Vol. 44. № 10. P. 989–999. doi: 10.1111/eci.12333.
26. Patel T. H., Kimura H., Weiss C. R. et al. Constitutively active HIF-1 $\alpha$  improves perfusion and arterial remodeling in an endovascular model of limb ischemia // *Cardiovascular Research.* 2005. Vol. 68. № 1. P. 144–154. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.05.002.
27. Podar K., Anderson K. C. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications // *Blood.* 2005. Vol. 105. P. 1383–1395. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2909.
28. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis // *Cell.* 2011. Vol. 146. № 6. P. 873–887. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.039.
29. Richard J. L., Schuldiner S. Epidemiology of diabetic foot problems // *Rev. Med. Interne.* 2008. Vol. 29. Suppl. 2. P. S222–S230. doi: 10.1016/S0248-8663(08)73949-3.
30. Ruthenborg R. J., Ban J., Wazir A. et al. Regulation of Wound Healing and Fibrosis by Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1 // *Mol. Cells.* 2014. Vol. 37. № 9. P. 637–643. doi: 10.14348/molcells.2014.0150.
31. Schofield C. J., Zhang Z. Structural and mechanistic studies on 2-oxoglutarate-dependent oxygenases and related enzymes // *Current Opinion in Structural Biology.* 1999. Vol. 9. № 6. P. 722–731. doi: 10.1016/S0959-440X(99)00036-6.
32. Semenza G. L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // *Cell.* 2012. Vol. 148. № 3. P. 399–408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
33. Semenza G. L. O<sub>2</sub> regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF1 // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 96. № 3. P. 1173–1177. doi: 10.1152/japplphysiol.00770.2003.
34. 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.
35. Skuli N., Liu L., Runge A. et al. Endothelial deletion of hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) alters vascular function and tumor angiogenesis // *Blood.* 2009. Vol. 114. № 2. P. 469–477. doi: 10.1182/blood-2008-12-193581.
36. Thangarajah H., Vial I. H., Grogan R. H. et al. HIF-1 $\alpha$  dysfunction in diabetes // *Cell. Cycle.* 2010. Vol. 9. № 1. P. 75–79. doi: 10.4161/cc.9.1.10371.
37. Thurston G., Rudge J. S., Ioffe E. et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage // *Nature Medicine.* 2000. Vol. 6. № 4. P. 460–463. doi: 10.1038/74725.
38. Wang K., Zheng J. Signaling regulation of fetal placental angiogenesis // *J. Endo.* 2012. Vol. 212. P. 243–255. doi: 10.1530/JOE-11-0296. Epub 2011 Nov 21.
39. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 52–57. doi: 10.1002/dmrr.817.
40. Zhang X., Yan X., Cheng L. et al. Wound healing improvement with PHD-2 silenced fibroblasts in diabetic mice // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 12. P. 845–848. doi: 10.1371/journal.pone.0084548.eCollection2013.
41. Zimna A., Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. Article ID. 549412. doi: 10.1155/2015/549412.

**M. N. Kudykin<sup>1</sup>, V. V. Beschastnov<sup>2</sup>, R. A. Deryabin<sup>1</sup>, G. E. Sheiko<sup>1</sup>,  
L. M. Celousova<sup>1</sup>, A. N. Belova<sup>1</sup>**

## The role of hypoxia-inducible factor in the syndrome of chronic lower limb ischemia and influence of diabetes mellitus on process of angiogenesis

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Privolzhsky Federal Research Medical Centre»

603155, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Verhne-Volgskaya quay, 18

<sup>2</sup> State budget health agency Nizhny Novgorod region «City Clinical Hospital № 30, Moscow district of Nizhny Novgorod»

605157, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Berozovskaya street, 85

e-mail: flebolog@live.com

Received 03.05.17; accepted 07.06.17.

### Abstract

In this review, we pay attention to the role of the hypoxia-inducible factor (HIF) in the development of response of the organism to hypoxia. Special attention is given to the regulation of the cell responses to hypoxia in chronic peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus (DM). Cells can survive by activation of a transcription of genes, involved in angiogenesis, glucose metabolism and cell proliferation. Artificial rising of concentration and activity of HIF stimulates an angiogenesis and improves ulcers healing of the lower extremities. The data of the literature are provided on the possible methods of increasing HIF concentration in tissues, which could be a new way to stimulate wound healing in the patients with DM.

**Key words:** diabetes mellitus, hypoxia, hypoxia-inducible factor, wound healing, angiogenesis

**For citation:** Kudykin M. N., Beschastnov V. V., Deryabin R. A., Sheiko G. E., Celousova L. M., Belova A. N. The role of hypoxia-inducible factor in the syndrome of chronic lower limb ischemia and influence of diabetes mellitus on process of angiogenesis. Regional hemodynamics and microcirculation. 2017;16(3):4–9. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-3-4-9

### References

1. Levchenkova O.S., Novikov V.E., Parfenov Je.A., Kulagin K.N. *Nejroprotektivnoe dejstvie antioksidantov i ume-rennoj gipoksii v kezhime kombinirovannogo prekontionirovaniya pri ishemii golovnogogo mozga* [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Parfenov Je.A., Kulagin K.N. Neuroprotective effect of antioxidants and a moderate hypoxia in the mode of the combined prekontitionirovaniye at a brain ischemia] // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2016. Vol. 162. №8. P. 173–177. doi:10.1007/s10517-016-3578-9. [In Russian].
2. Luk'janova L.D., Kirova Ju.I., Sukojan G.V. *Signal'nye mehanizmy adaptacii k gipoksii i ih rol' v sistemnoj reguljacii* [Luk'janova L. D., Kirova Ju. I., Sukojan G. V. Novel approaches to the understanding of signaling mechanisms of adaptation to hypoxia and its role in the systemic regulation of the body] // *Biologicheskie membrany* [Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology]. 2012. Vol. 29. № 4. P. 238–252. [In Russian].
3. Serebrovskaja T. V. *Gipoksija-inducibel'nyj faktor: rol' v patofiziologii dyhanija* [Serebrovskaja T. V. Hypoxia-inducible factor and its role in respiration pathophysiology] // *Ukrainskii pul'monologicheskii zhurnal* [Ukrainian Pulmonary Journal]. 2005. №3. P. 77–81.
4. Aalaa M., Malazy O. T., Sanjari M. et al. *Nurses' role in diabetic foot prevention and care* // *J Diabetes Metab Disord*. 2012. Vol. 11. P. 24. doi: 10.1186/2251-6581-11-24.
5. Alavi A., Sibbald R. G., Mayer D. et al. *Diabetic foot ulcers: Part II. Management* // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 70. №1. P. 21.e1–2124. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.048.
6. Bakri F. G., Allan A. H., Khader Y. S., et al. *Prevalence of Diabetic Foot Ulcer and its Associated Risk Factors among Diabetic Patients in Jordan* // *J Med J*. 2012. Vol. 46. № 2. P. 118–125.
7. Carmeliet P. *Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis* // *Nature Medicine*. 2000. Vol. 6. № 4. P. 389–395. doi: 10.1038/7465.
8. Catrina S. B., Okamoto K., Pereira T. et al. *Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1α protein stability and function* // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. № 12. P. 3226–32.
9. Ceradini D. J., Kulkarni A. R., Callaghan M. J. et al. *Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1* // *Nat Med*. 2004. Vol. 10. №8. P. 858–64. doi:10.1038/nm1075.
10. Conway E. M., Collen D., Carmeliet P. *Molecular mechanisms of blood vessel growth* // *Cardiovascular Research*. 2001. Vol. 49. №3. P. 507–521. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00281-9.
11. Eliceiri B. P., Paul R., Schwartzberg P. L. et al. *Selective requirement for Src kinases during VEGF-induced angiogenesis and vascular permeability* // *Molecular Cell*. 1999. Vol. 4. № 6. P. 915–924. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80221-x.
12. Gao W., Ferguson G., Connell P. et al. *High glucose concentrations alter hypoxia-induced control of vascular smooth muscle cell growth via a HIF-1α-dependent pathway* // *J Mol Cell Cardiol*. 2007. Vol. 42. P. 609–619. doi:10.1016/j.yjmcc.2006.12.006.
13. Jiang B. H., Semenza G. L., Bauer C., Marti H. H. *Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O2 tension* // *Am J Physiol*. 1996. Vol. 271. P. 1172–80.
14. Kaelin W. G., Ratcliffe P. J. *Oxygen sensing by metalloproteins: the central role of the HIF hydroxylase pathway* // *Molecular Cell*. 2008. Vol. 30. № 4. P. 393–402. doi: 10.1016/j.molcel.2008.04.009.
15. Kelly B. D., Hackett S. F., Hirota K. et al. *Cell type specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1* // *Circ Res*. 2003. Vol. 93. №11. P. 1074–1081. doi:10.1161/01.RES.0000102937.50486.1B.
16. Lando D., Gorman J. J., Whitelaw M. L. et al. *Oxygen-dependent regulation of hypoxia-inducible factors by prolyl and asparaginylhydroxylation* // *Eur J Biochem*. 2003. Vol. 270. № 5. P. 781–790. doi:10.1046/j.1432-1033.2003.03445.x.
17. Leone S., Pascale R., Vitale M. et al. *Epidemiology of diabetic foot* // *Infez Med*. 2012. Vol. 20. Suppl.1 P. 8–13.
18. Li J., Post M., Volk R. et al. *PR39, a peptide regulator of angiogenesis* // *Nature Medicine*. 2000. Vol. 6. P. 49–55. doi:10.1038/71527.

19. Lindahl P., Hellström M., Kalén M., Betsholtz C. Endothelial-perivascular cell signaling in vascular development: lessons from knockout mice // *Current Opinion in Lipidology*. 1998. Vol. 9. № 5. P. 407–411. doi: 10.1097/00041433-199810000-00004.
20. Maisonpierre P. C., Suri C., Jones P. F. et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis // *Science*. 1997. Vol. 277. № 5322. P. 55–60. doi: 10.1126/science.277.5322.55.
21. Manalo D. J., Rowan A., Lavoie T. et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1 // *Blood*. 2005 Jan. Vol. 105. № 2. P. 659–69. doi: 10.1182/blood-2004-07-2958.
22. Milkiewicz M., Pugh C. W., Egginton S. Inhibition of endogenous HIF inactivation induces angiogenesis in ischaemic skeletal muscles of mice // *Journal of Physiology*. 2004. Vol. 560. № 1. P. 21–26. doi: 10.1113/jphysiol.2004.069757.
23. Mima A. Incretin-Based Therapy for Prevention of Diabetic Vascular Complications // *Journal of Diabetes Research*. 2016. Vol. 2016. P. 1–12. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1379274>.
24. Nather A., Bee C. S., Huak C. Y. et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss // *J Diabetes Complications*. 2008. Vol. 22. P. 77–82. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.04.004.
25. Niemi H., Honkonen K., Korpisalo P. et al. HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  induce angiogenesis and improve muscle energy recovery // *European Journal of Clinical Investigation*. 2014. Vol. 44. № 10. P. 989–999. doi: 10.1111/eci.12333.
26. Patel T. H., Kimura H., Weiss C. R. et al. Constitutively active HIF-1 $\alpha$  improves perfusion and arterial remodeling in an endovascular model of limb ischemia // *Cardiovascular Research*. 2005. Vol. 68. № 1. P. 144–154. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.05.002.
27. Podar K., Anderson K. C. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications // *Blood*. 2005. Vol. 105 P. 1383–1395. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2909>.
28. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis // *Cell*. 2011. Vol. 146. № 6. P. 873–87. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.039.
29. Richard J. L., Schuldiner S. Epidemiology of diabetic foot problems // *Rev Med Interne*. 2008 Sep. Vol. 29 Suppl. 2. P. S222–S230. doi: 10.1016/S0248-8663(08)73949-3.
30. Ruthenborg R. J., Ban J., Wazir A. et al. Regulation of Wound Healing and Fibrosis by Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1 // *Mol Cells*. 2014. Vol. 37 № 9. P. 637–643. doi: 10.14348/molcells.2014.0150.
31. Schofield C. J., Zhang Z. Structural and mechanistic studies on 2-oxoglutarate-dependent oxygenases and related enzymes // *Current Opinion in Structural Biology*. 1999. Vol. 9. № 6. P. 722–731. doi: 10.1016/S0959-440X(99)00036-6.
32. Semenza G. L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // *Cell*. 2012. Vol. 148. № 3. P. 399–408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
33. Semenza G. L. O<sub>2</sub> regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF1 // *J Appl Physiol*. 2004. Vol. 96. № 3. P. 1173–1177. doi: 10.1152/japplphysiol.00770.2003.
34. 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.
35. Skuli N., Liu L., Runge A. et al. Endothelial deletion of hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) alters vascular function and tumor angiogenesis // *Blood*. 2009. Vol. 114 № 2. P. 469–477. doi: 10.1182/blood-2008-12-193581.
36. Thangarajah H., Vial I. H., Grogan R. H. et al. HIF-1 $\alpha$  dysfunction in diabetes // *Cell Cycle*. 2010. Vol. 9. № 1. P. 75–79. doi: 10.4161/cc.9.1.10371.
37. Thurston G., Rudge J. S., Ioffe E. et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage // *Nature Medicine*. 2000. Vol. 6 № 4. P. 460–463. doi: 10.1038/74725.
38. Wang K., Zheng J. Signaling regulation of fetoplacental angiogenesis // *J Endo*. 2012. Vol. 212. P. 243–255. doi: 10.1530/JOE-11-0296. Epub 2011 Nov 21.
39. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008. Vol. 24. № 1. P. 52–57. doi: 10.1002/dmrr.817.
40. Zhang X., Yan X., Cheng L. et al. Wound healing improvement with PHD-2 silenced fibroblasts in diabetic mice // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 12. P. 845–848. doi: 10.1371/journal.pone.0084548. eCollection 2013.
41. Zimna A., Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies // *Biomed Res Int*. 2015. Vol. 2015. Article ID. 549412. doi: 10.1155/2015/549412.