

УДК: [616.137.9. 616.13.002.2-004.6. 616-005.5. 616.379-008.64]

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-102-106

ШЕЙКО Г. Е.<sup>1</sup>, КУДЫКИН М. Н.<sup>1</sup>, БЕСЧАСТНОВ В. В.<sup>2</sup>,  
РЯБКОВ М. Г.<sup>2</sup>, ДЕРЯБИН Р. А.<sup>3</sup>, ВАСЯГИН А. Н.<sup>4</sup>,  
БЕЛОВА А. Н.<sup>1</sup>

## Особенности изменения уровня гипоксией-индуцированного фактора 1 $\alpha$ у больных с критической ишемией нижних конечностей

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия

603155, Россия, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, д. 18

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения нижегородской области «городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода», Россия

605157, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Березовская, д. 85

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», г. Нижний Новгород, Россия

603093, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Больница скорой медицинской помощи г. Дзержинска», г. Дзержинск, Россия

606019, Россия, Нижегородская область, г. Дзержинск, ул. Пирогова, д. 8

e-mail: sheikogennadii@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.02.18; принята к печати 07.05.18

### Резюме

**Введение.** Крайне актуальной проблемой современной медицины является лечение больных с критической ишемией нижней конечности (КИНК). Изучение особенностей ангиогенеза у данной категории больных может улучшить результаты лечения КИНК.

**Цель работы** – изучение изменения концентрации гипоксией-индуцированного фактора 1 $\alpha$  (ГИФ1 $\alpha$ ) у пациентов с КИНК до и после операции ревааскуляризации.

**Материал и методы.** У пациентов с КИНК (n=18), имевших окклюзионно-стенотическое поражение подколленно-берцового сегмента артерий нижней конечности, проводился забор крови для изучения изменения уровня ГИФ1 $\alpha$  до и после эндоваскулярной операции ревааскуляризации из трех сосудистых бассейнов (вена стопы или голени, бедренная артерия пораженной конечности, кубитальная вена). Также забор крови проводился у здоровых добровольцев (n=10).

**Результаты.** У всех пациентов в результате проведенной эндоваскулярной ревааскуляризации достигнуто купирование критической ишемии. Показатели ГИФ1 $\alpha$  в крови в разных сосудистых бассейнах не различались ни у здоровых лиц, ни у пациентов с КИНК до и после операции ревааскуляризации (p>0,05). Концентрация ГИФ1 $\alpha$  у пациентов с КИНК при сравнении взаимосвязанных выборок статистически значимо снижалась после операции ревааскуляризации (p<0,0001). Концентрации ГИФ1 $\alpha$  у больных с КИНК и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и без него не различались (p>0,05).

**Выводы.** Забор крови для исследования концентрации ГИФ1 $\alpha$  целесообразно проводить из кубитальной или другой доступной вены верхней конечности. Технически успешная операция ревааскуляризации с купированием КИНК характеризуется снижением ГИФ1 $\alpha$ , что может служить отражением восстановления перфузии тканей. Наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа у больных КИНК, при условии нормализации уровня глюкозы крови, не влияет на изменение концентрации ГИФ1 $\alpha$ .

**Ключевые слова:** критическая ишемия нижних конечностей, гипоксией-индуцированный фактор, ангиогенез, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, сахарный диабет

**Для цитирования:** Шейко Г. Е., Кудыкин М. Н., Бесчастнов В. В., Рябков М. Г., Дерябин Р. А., Васягин А. Н., Белова А. Н. Особенности изменения уровня гипоксией-индуцированного фактора 1 $\alpha$  у больных с критической ишемией нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(3):102–106. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-102-106

UDK [616.379-008.64. 616.13.002.2-004.6. 616.137. 616-005.5]

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-102-106

SHEIKO G. E.<sup>1</sup>, KUDYKIN M. N.<sup>1</sup>, BESCHASTNOV V. V.<sup>2</sup>,  
RYABKOV M. G.<sup>2</sup>, DERYABIN R. A.<sup>3</sup>, VASJAGIN A. N.<sup>4</sup>,  
BELOVA A. N.<sup>1</sup>

## Level change features of a hypoxia-induced factor 1 $\alpha$ in patients with critical lower limb ischemia

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia 603155, Russia, Nizhny Novgorod, Verhne-Volgsкая street, 18

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

605157, Russia, Nizhny Novgorod, Berezhovskaya street, 85

<sup>3</sup> State budget health agency «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary», Nizhny Novgorod, Russia 603093, Russia, Nizhny Novgorod, Delovaya street, 11/1

<sup>4</sup> State budget health agency «Hospital of emergency medical service of Dzerzhinsk», Russia 606019, Russia, Nizhny Novgorod, Dzerzhinsk, Pirogova street, 8  
e-mail: sheikogennadii@yandex.ru

Received 12.02.18; accepted 07.05.18

## Summary

**Introduction.** Extremely topical issue of modern medicine is patients' treatment with critical limb ischemia (CLI). Features Studying of angiogenesis at this category of patients can improve treatment results of the CLI.

**Aim of research.** Concentration change study of hypoxia-induced factor 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) in patients with CLI before and after revascularization.

**Materials and methods.** Blood was taken from patients with CLI (n=18) with occlusive-stenotic lesions of the popliteal-tibial segment of the arteries of the lower limbs of the three vessels (vein of the foot or lower leg, the femoral artery of the affected limb, cubital vein) to studying of change of concentration HIF1 $\alpha$  before and after endovascular revascularization. Also the blood was taken from healthy volunteers (n=10).

**Results.** All patients had resolution of CLI after endovascular revascularization. Indicators of a HIF1 $\alpha$  didn't differ in different vessels of healthy volunteers and patients with CLI before and after endovascular revascularization (p>0,05). Concentration of a HIF1 $\alpha$  statistically significantly decreased at patients with a CLI after endovascular revascularization (p<0,0001). Concentration of a HIF1 $\alpha$  didn't differ in patients with a diabetes mellitus type II and without it (p>0,05).

**Conclusions.** It is expedient to release blood sampling for concentration study of a HIF1 $\alpha$  from cubital vein or other available vein of the upper limb. Technically successful operation of revascularization with resolution of CLI is characterized by depression of concentration of a HIF1 $\alpha$  that can show recovery of limb tissue perfusion. The diabetes mellitus type II doesn't affect the change of HIF1 $\alpha$  concentration in patients with a CLI.

**Keyword:** critical limb ischemia, hypoxia-inducible factor, angiogenesis, atherosclerosis obliterans of lower limb vessels, diabetes mellitus

**For citation:** Sheiko G. E., Kudykin M. N., Beschastnov V. V., Ryabkov M. G., Deryabin R. A., Vasjagin A. N., Belova A. N. Level change features of a hypoxia-induced factor 1 $\alpha$  in patients with critical lower limb ischemia. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17(3):102–106. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-102-106

## Введение

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) являются актуальной проблемой современной медицины ввиду высокого уровня заболеваемости, нетрудоспособности и смертности по причине данной группы заболеваний [6]. У 30–40 % больных ХОЗАНК, по данным Л. А. Бокерия [1], развивается критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), которая угрожает гангреной конечности и последующей ампутацией.

Развитие КИНК приводит к снижению перфузии тканей, вследствие чего происходит запуск ряда компенсаторных механизмов, одним из которых является ангиогенез (процесс образования новых сосудов) [5, 9]. Ангиогенез включает сложный каскадный механизм выработки проангиогенных факторов в ответ на гипоксию. Ключевым фактором, участвующим в процессе ангиогенеза и ответственным за активацию проангиогенных факторов (фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтины, тромбоцитарный фактор роста и др.), является гипоксией-индуцированный фактор 1 $\alpha$  (ГИФ1 $\alpha$ ) [2, 9, 12, 13].

По мере изучения роли ГИФ1 $\alpha$  в ангиогенезе исследуются возможности его терапевтического применения. Имеется ряд исследований, проведенных на животных, где отмечается положительное влияние ГИФ1 $\alpha$  за счет стимуляции ангиогенеза при ишемии конечности [4]. Тем не менее до сих пор не изучен уровень ГИФ1 $\alpha$  у больных с ХОЗАНК и КИНК и изменение его концентрации после реваккуляризирующего вмешательства.

**Цель исследования** – изучение изменения концентрации ГИФ1 $\alpha$  у пациентов с КИНК до и после операции реваккуляризации.

## Материал и методы исследования

Для изучения изменения концентрации ГИФ1 $\alpha$  до и после операции реваккуляризации в исследование были включены 18 пациентов с КИНК (III–IV стадии по классификации Покровского – Фонтейна), у которых имелось атеросклеротическое окклюзионно-стенотическое поражение подколенно-берцового сегмента. Основные клиничко-демографические показатели отражены в табл. 1. Научное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России (выписка из протокола № 10 от 26 июля 2016 г.). У всех пациентов поражение артериального русла нижней конечности соответствовало типу D согласно классификации TASC II [8]. Курение было критерием исключения из исследования ввиду усиления тканевой гипоксии. В исследование не включали пациентов с влажной гангреной или флегмоной стопы, с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и с субкомпенсированной или декомпенсированной формой СД 2-го типа, а также пациентов, которым ранее были выполнены ампутации и/или реконструкции сосудистого русла на нижней конечности.

Пациентам было проведено эндоваскулярное реваккуляризирующее оперативное вмешательство на базе отдела ангиологии ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России. Всем больным выполнялась катетерная бал-

Таблица 1

## Клинико-демографические данные пациентов с КИНК

Table 1

## Clinical and demographic profile of patients with CLI

Признак		Пациенты с КИНК (n=18)
Возраст, лет		67 [63, 75; 78, 25]
Мужской пол		11 (61 %)
Ишемическая болезнь сердца		13 (72 %)
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (давностью более 6 месяцев)		4 (22 %)
Перенесенный острый инфаркт миокарда (давностью более 6 месяцев)		4 (22 %)
Гипертоническая болезнь		16 (89 %)
Сахарный диабет 2-го типа		9 (50 %)
Хроническая артериальная недостаточность	III ст.	7 (39 %)
	IV ст.	13 (72 %)

лонная ангиопластика с восстановлением кровотока по всем магистральным артериям голени и стопы. Также дополнительно эндоваскулярно устранялись гемодинамически значимые стенозы подвздошной, бедренной и подколенной артерии. Для реканализации и последующей баллонной ангиопластики использовали проводники и баллонные катетеры различного диаметра (1,5–6 мм) производства *Boston Scientific* (США). При наличии интраоперационной диссекции интимы, ограничивающей движение крови, выполнялось стентирование подколенного-берцового сегмента самораскрывающимся стентом *INNOVA* производства компании *Boston Scientific* (США). Успешной реваскуляризацией считали восстановление магистрального или магистрально-измененного кровотока, подтвержденного данными ангиографии и контрольного дуплексного сканирования, а также



Забор крови для определения уровня ГИФ1α у пациента с КИНК из трех сосудистых бассейнов

Capture of a blood for determination of level of a HIF1α at the patient with a CLI from three vessels

сохранение стабильного кровотока на протяжении 2-х недель после операции. По мере необходимости выполнялось удаление некротизированных тканей. Накануне больному назначалась нагрузочная доза Клопидогреля – 300 мг перорально с последующим приемом в дозе 75 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг ежедневно, во время вмешательства внутривенно вводился гепарин в дозе 100 ЕД на кг веса.

Также была сформирована контрольная группа из 10 здоровых добровольцев для определения уровня ГИФ1α в сыворотке крови в трех сосудистых бассейнах.

Для изучения изменения уровня ГИФ1α до и после (спустя 2 недели) операции реваскуляризации использовали набор иммуноферментного анализа производства *Cloud-Clone Corp.* (США) для количественного определения *in vitro* ГИФ1α в человеческой сыворотке крови. Забор крови проводили из трех сосудистых бассейнов: из любой доступной вены стопы или голени оперированной (пораженной) нижней конечности; из кубитальной вены (левой или правой верхней конечности); из общей бедренной артерии пораженной нижней конечности (рисунок).

**Статистические методы.** Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ «MedCalc Statistical Software» и «Microsoft Office Excel, 2010». Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Выборочные параметры, приводимые далее, имеют следующие обозначения: Me – медиана;  $Q_1$  – верхний квартиль;  $Q_3$  – нижний квартиль; n – объем анализируемой подгруппы; p – величина статистической значимости различий. Использовали непараметрические методы: для анализа несвязанных выборок критерий Манна – Уитни, для сравнения различий между связанными выборками критерий Вилкоксона. Для оценки статистической значимости различий при сравнении групп по качественному признаку – точный критерий Фишера. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5 % ( $p \leq 0,05$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов выполнено технически успешное эндоваскулярное реваскуляризирующее вмешательство. Интраоперационных осложнений и осложнений в раннем послеоперационном периоде зафиксировано не было. После операции у всех больных отмечалось купирование болей покоя, заживление трофических нарушений.

Было установлено, что показатели ГИФ1α в разных сосудистых бассейнах не различались у пациентов с КИНК и в контрольной группе ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Также было выявлено, что показатели ГИФ1α у пациентов до оперативного вмешательства по сравнению с контрольной группой статистически значимо различались во всех трех сосудистых бассейнах ( $p < 0,05$ ). Различий после реваскуляризации по сравнению с контрольной группой выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Концентрация ГИФ1α у пациентов с КИНК при сравнении взаимосвязанных выборок статистически значимо снижается после операции реваскуляризации ( $p < 0,0001$ ) (табл. 3).



Также проведено сравнение показателей ГИФ1α у пациентов с КИНК в зависимости от наличия сахарного СД 2-го типа, так как в экспериментах было показано, что при хронической гипергликемии выработка ГИФ1α может угнетаться [4]. Было выявлено, что показатели ГИФ1α не различаются в различных сосудистых бассейнах у больных КИНК с СД 2-го типа и без него ( $p>0,05$ ). Также не было выявлено различий показателей ГИФ1α у пациентов с СД 2-го типа и без СД 2-го типа до и после операции ( $p>0,05$ ). Стоит отметить, что все пациенты с сопутствующим СД 2-го типа получали сахароснижающие препараты и/или инсулинотерапию, и у всех пациентов показатели глюкозы крови были в пределах нормы.

Проведенное исследование показало, что концентрация ГИФ1α не различается в трех сосудистых бассейнах. Таким образом, забор крови для анализа ГИФ1α у пациентов с КИНК целесообразнее проводить из кубитальной вены, так как пункция бедренной артерии опасна развитием осложнений – атероземболия, кровотечение, ложная аневризма, перфорация или разрыв стенки артерии [8]. Забор крови из вены пораженной конечности нецелесообразно проводить, т. к. травматизация ишемизированной конечности может способствовать формированию трофических нарушений.

Также исследование продемонстрировало, что концентрация ГИФ1α снижается после проведения технически успешного реваскуляризирующего оперативного вмешательства с купированием КИНК, что подтверждает восстановление перфузии тканей конечности. Известно, что ГИФ1α выделяется в ответ на гипоксию, ишемию или повреждение кровеносных сосудов и активирует транскрипцию около 190 генов, отвечающих за ангиогенез, эритропоэз и апоптоз [10]. После купирования ишемии и восстановления перфузии тканей уровень ГИФ1α в сыворотке крови снижается путем разрушения фактора за

счет процессов гидроксирования и убиквитинирования, которые, в свою очередь, активируются при поступлении в организм кислорода [11].

Крайне актуальным остается дальнейшее исследование изменения концентрации ГИФ1α у больных с ХОЗАНК и КИНК и его использование с целью оценки прогноза сохранения конечности и выраженности поражений тканей ишемизированной конечности, что крайне важно для определения тактики лечения.

На данный момент все более актуальной становится разработка новых методов терапевтического ангиогенеза в лечении ХОЗАНК. Наиболее изученным является эндотелиальный фактор роста (VEGF), особенно его изоформа VEGF165, которая используется в генно-терапевтических целях у больных с ХОЗАНК [3, 7]. При этом VEGF является одним из множества проангиогенных факторов, за активацию и регуляцию которых отвечает ГИФ1α. Изучение возможностей клинического применения ГИФ1α, на наш взгляд, может привести к созданию новых методов профилактики и лечения угрожающих жизни расстройств у больных с КИНК.

Таблица 2

Показатели ГИФ1α в контрольной группе, у пациентов КИНК до и после операции в разных сосудистых бассейнах, нг/мл (Mediana [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]), U критерий Манна – Уитни

Table 2

HIF1α indicators at healthy volunteers, at patients with a CLI before revascularization in different vessels, ng/ml (Mediana [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]), Mann – Whitney U test

Пациент	Вена нижней конечности	Артерия	Кубитальная вена	p
Контрольная группа (n=10)	0,086 [0,07; 0,11]	0,0635 [0,06; 0,085]	0,08 [0,08; 0,09]	$p_{1,2}=0,0746$ ; $p_{1,3}=0,9697$ ; $p_{2,3}=0,0626$
До операции (n=18)	1,01 [0,48; 1,8]	0,955 [0,54; 1,66]	1,17 [0,39; 1,87]	$p_{1,2}=0,9621$ ; $p_{1,3}=0,8247$ ; $p_{2,3}=0,7758$
После операции (n=18)	0,082 [0,075; 0,09]	0,0805 [0,067; 0,098]	0,0805 [0,069; 0,092]	$p_{1,2}=0,8494$ ; $p_{1,3}=0,9244$ ; $p_{2,3}=0,8494$

Таблица 3

Сравнение показателей ГИФ1α у пациентов с КИНК до и после операции реваскуляризации и в контрольной группе, нг/мл (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]), U-критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона

Table 3

Comparison of indicators of a HIF1α at patients with a CLI before revascularization and at healthy volunteers, ng/ml (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]), Mann – Whitney U test, Wilcoxon test

Пациент		Вена нижней конечности	Артерия	Кубитальная вена
Контрольная группа (n=10)	1	0,086 [0,07; 0,11]	0,0635 [0,06; 0,085]	0,08 [0,08; 0,09]
До операции (n=18)	2	1,01 [0,48; 1,8]	0,955 [0,54; 1,66]	1,17 [0,39; 1,87]
После операции (n=18)	3	0,082 [0,075; 0,09]	0,0805 [0,067; 0,098]	0,0805 [0,069; 0,092]
p	p <sub>1,2</sub> (U-критерий Манна – Уитни)	0,0001	<0,0001	0,001
	p <sub>1,3</sub> (U-критерий Манна – Уитни)	0,5174	0,2036	0,428
	p <sub>2,3</sub> (критерий Вилкоксона)	<0,0001	<0,0001	<0,0001

**Заключение**

Забор крови для исследования концентрации ГИФ1α целесообразно проводить из кубитальной или другой доступной вены верхней конечности. Технически успешная операция реваскуляризации с купированием КИНК характеризуется снижением ГИФ1α, что может служить отражением восстановления перфузии тканей. Наличие сопутствующего СД 2-го типа у больных КИНК, при условии нормализации уровня глюкозы крови, не влияет на изменение концентрации ГИФ1α.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

**Литература / References**

1. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2013. – С. 129–134. [Bokerija LA, Gudkova RG. Serdechno-sosudistaja hirurgija. M.: Izd-vo NCSSH im. A.N. Bakuleva, 2013:129–134 (In Russ.).]
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: 8-й выпуск // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 1S. – С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY i dr. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Y. 8th edition // Diabetes mellitus. 2017; 20(1S):1–121 (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM20171S8.
3. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Пшенников А. С. и др. Эффективность препарата для терапевтического ангиогенеза в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // Теорет. и клин. мед. – 2016. – Т. 97. – № 5. – С. 674–680. [Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS i dr. Efficacy of medication for therapeutic angiogenesis in combined treatment of patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia. Kazan medical journal. 2016; 97(5):674–680 (In Russ.).] Doi: 10.17750/KMJ2016-674.
4. Кудыкин М. Н., Бесчастнов В. В., Дерябин Р. А. и др. Роль гипоксией индуцированного фактора при синдроме хронической ишемии нижней конечности и влияние сахарного диабета на процесс ангиогенеза // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 4–9. [Kudykin MN, Beschastnov VV, Deryabin RA i dr. 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 (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-3-4-9.
5. Лукьянова Л. Д., Кирова Ю. И., Сукоян Г. В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции // Биолог. мембраны. – 2012. – Т. 29. – № 4. С. 238–252. [Lukyanova LD, Kirova YuI, Sukoyan GV. Signaling Mechanisms of Adaptation to Hypoxia and Its Role in Systemic Regulation // Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology. 2012;29(4):238–252. (In Russ.).]
6. Покровский А. В., Ивандаев А. С. Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году / Росс. об-во ангиол. и сосудистых хирургов. – М., 2017. – 76 с. [Pokrovskij AV, Ivandaev AS. Sostojanie sosudistoj hirurgii v Rossii v 2016 godu. Russian society of Angiologists and Vascular Surgeons. M., 2017:76 (In Russ.).]
7. Червяков Ю. В., Староверов И. Н., Власенко О. Н. и др. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии // Ангиол. и сосуд. хир. – 2016. – Т. 22. – № 4. – С. 38–43. [Chervyakov YuV, Staroverov IN, Vlasenko ON i dr. Five-year results of treating patients with chronic lower limb ischaemia by means of gene engineering // Angiology and vascular surgery. 2016;22(4):38–43. (In Russ.).]
8. Norgren L., Hiatt WR., Dormandy JA. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease

(TASC II). J. Vasc. Surg. 2007;45(Suppl. S):5–S67. Doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.

9. Ruthenborg RJ, Ban J, Wazir A et al. Regulation of Wound Healing and Fibrosis by Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1 // Mol Cells. 2014;37(9):637–643. Doi: 10.14348/molcells.2014.0150.

10. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // Cell. 2012;148(3):399–408. Doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.

11. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: Oxygen Sensing at the Molecular Level // Physiol. 2004;19:176–182. Doi: 10.1152/physiol.00001.2004.

12. Wang K, Zheng J. Signaling regulation of fetoplacental angiogenesis. J. Endo. 2012;212:243–255. Doi: 10.1530/JOE-11-0296. Epub 2011 Nov 21.

13. Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. Biomed Res Int. 2015;2015. ID 549412. Doi: 10.1155/2015/549412.

**Информация об авторах**

**Шейко Геннадий Евгеньевич** – младший научный сотрудник отделения функциональной диагностики ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России, e-mail: sheikogennadii@yandex.ru.

**Кудыкин Максим Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России, e-mail: flebolog@live.com.

**Бесчастнов Владимир Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, врач-хирург ГБУЗ НО «ГКБ № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода», e-mail: vvb748@mail.ru.

**Рябков Максим Георгиевич** – доктор медицинских наук, врач-хирург ГБУЗ НО «ГКБ № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода», e-mail: max-doc@mail.ru.

**Дерябин Роман Александрович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов лечения ГБУЗ НО «НОКОД», e-mail: abacil@yandex.ru.

**Васягин Андрей Николаевич** – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Больница скорой медицинской помощи г. Дзержинска».

**Белова Анна Наумовна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения функциональной диагностики ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России, e-mail: anbelova@mail.ru.

**Authors informatin**

**Sheiko Gennadii E.** – PhD, Junior researcher f the Department of Functional Diagnostics, Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: flebolog@live.com.

**Kudykin Maksim N.** – MD, Leading researcher of scientific and clinical Department, Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: flebolog@live.com.

**Beschastnov Vladimir V.** – MD, Surgeon of the surgical Department, State budget health agency Nizhny Novgorod region «City Clinical Hospital № 30, Moscow district of Nizhny Novgorod», e-mail: vvb748@mail.ru.

**Ryabkov Maksim G.** – MD, Surgeon of the surgical Department, State budget health agency Nizhny Novgorod region «City Clinical Hospital № 30, Moscow district of Nizhny Novgorod», e-mail: max-doc@mail.ru.

**Deryabin Roman A.** – PhD, Head of the Department of x-ray surgical treatment, State budget health agency «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary», e-mail: abacil@yandex.ru.

**Vasjagin Andrei N.** – PhD, surgeon of the 3d Department of Surgical State budget health agency «Hospital of emergency medical service of Dzerzhinsk», Russia

**Belova Anna N.** – MD, professor Head of the Department of Functional Diagnostics, Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: anbelova@mail.ru.