

Обоснование сочетанного применения терапии отрицательным давлением и меглюмина натрия сукцината при лечении ран различной этиологии

*М. В. ВАРГАНОВ, А. А. МИКЛИЧЕВ, И. В. СВИДЕРСКИЙ

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск, Россия

Substantiation of the Combined Use of Negative Pressure Therapy and Meglumine Sodium Succinate in the Treatment of Wounds of Various Etiologies

*MIKHAIL V. VARGANOV, ALEXEY A. MIKLCHEV, ILYA V. SVIDERSKY

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Резюме

В обзоре представлено теоретическое обоснование эффективности включения в комплексную терапию ран различной этиологии NPWT-терапии местно и меглюмина натрия сукцината — внутривенно капельно. Приведены биохимические пути, сопровождающие формирования нормоксии и гипоксии различной степени выраженности, значение сукцината в их формировании, в том числе в зависимости от формы его поступления в организм (экзогенный и эндогенный путь). Так, при декомпенсации эндогенной продукции янтарной кислоты наступает торможение цикла трикарбоновых кислот и активация анаэробного гликолиза. В этот момент и до наступления необратимых биохимических повреждений восстановление процессов энергообмена начинает зависеть от сукцината, в том числе и от экзогенного его поступления. К дополнительным, но не менее важным противогипоксическим эффектам экзогенного сукцината относят стимуляцию сукцинатоксидазного окисления янтарной кислоты с восстановлением её потребления в дыхательной цепи митохондрий и возрастанием активности антиоксидантной функции глутатиона, а также стимуляцией белкового метаболизма. Реамберин (меглюмина натрия сукцинат) значительно ускоряет восстановление ткани при гипоксии за счёт своих антигипоксического, цитопротекторного и других эффектов, обусловленных активацией HIF-1α биологически активных факторов.

Ключевые слова: терапия отрицательным давлением; NPWT-терапия; реамберин; меглюмина натрия сукцинат; гипоксия

Для цитирования: Варганов М. В., Микличев А. А., Свицерский И. В. Обоснование сочетанного применения терапии отрицательным давлением и меглюмина натрия сукцината при лечении ран различной этиологии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68: 3–4: 76–83. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-76-83>.

Abstract

The review presents a theoretical rationale for the effectiveness of including topically NPWT therapy and meglumine sodium succinate intravenously in the complex therapy of wounds of various etiologies. The biochemical pathways accompanying the formation of normoxia and hypoxia of varying severity, the significance of succinate in their formation, including depending on the form of its intake into the body (exogenous and endogenous pathways), are given. Thus, when endogenous production of succinic acid is decompensated, the tricarboxylic acid cycle is inhibited and anaerobic glycolysis is activated. At this moment and before the onset of irreversible biochemical damage, the restoration of energy exchange processes begins to depend on succinate, including its exogenous intake. Additional, but no less important, antihypoxic effects of exogenous succinate include stimulation of succinate oxidase oxidation of succinic acid with the restoration of its consumption in the mitochondrial respiratory chain and an increase in the activity of the antioxidant function of glutathione, as well as stimulation of protein metabolism. Reamberin (meglumine sodium succinate) significantly accelerates tissue recovery during hypoxia due to its antihypoxic, cytoprotective and other effects due to the activation of HIF-1α biologically active factors.

Keywords: negative pressure therapy; NPWT therapy; reamberin; meglumine sodium succinate; hypoxia

For citation: Varganov M. V., Miklichev A. A., Svidersky I. V. Substantiation of the combined use of negative pressure therapy and meglumine sodium succinate in the treatment of wounds of various etiologies. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 3–4: 76–83. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-76-83>.

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Коммунаров, 281, Ижевская ГМА, г. Ижевск, Россия, 426034.
E-mail: varganov_mixail@mail.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 281 Kommunarov str., Izhevsk GMA, Izhevsk, 426034 Russia. E-mail: varganov_mixail@mail.ru

Введение

Лечение ран, не способных к самостоятельному закрытию, остаётся актуальной проблемой хирургии и комбустиологии. Комплекс терапии должен включать как местное воздействие на раневую поверхность, так и мероприятия, направленные на купирование волемиических и метаболических нарушений и восстановление водно-электролитного и кислотно-щелочного состояний, сопровождающих раневой процесс. При этом стандартные методы лечения могут оказаться недостаточно эффективными, в связи с чем возможно развитие различных осложнений и замедление сроков выздоровления [1].

Среди методов местного воздействия в последнее время всё больше внимания уделяется лечению отрицательным давлением (Negative Pressure Wound Treatment — NPWT). Принцип действия метода основан на поддержании контролируемого отрицательного давления в области раны [2, 3]. Несмотря на достаточно большую базу данных по применению метода, вопрос о его эффективности остаётся дискуссионным [4–6]. По нашим данным, применение NPWT-терапии у пациентов с ранами различной этиологии способствовало более быстрому их заживлению [7, 8].

Одним из основных методов воздействия на гомеостаз организма при различных критических состояниях остаётся инфузионная терапия. При этом необходимо учитывать, что внутривенное введение любых растворов является вмешательством во внутреннюю среду организма, что в той или иной степени влияет на основные показатели водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния и определяет выбор оптимального по составу для конкретного случая лекарственного средства, правильного расчёта объёма инфузии и динамического наблюдения за состоянием пациента. Неадекватное восполнение жидкости является одной из причин развития осложнений и летальности. Одним из вариантов решения проблемы может стать включение в схемы терапии реамберина (меглюмина натрия сукцината) — препарата, обладающего антигипоксическим действием, оказывающего положительный эффект на аэробные процессы в клетке, способствующего уменьшению продукции свободных радикалов и восстановлению энергетического потенциала клеток. Препарат активизирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови [9].

Цель обзора — обоснование эффективности сочетанного применения NPWT-терапии и меглюмина натрия сукцината в лечении ран различной этиологии.

Обсуждение

С момента возникновения в ране начинаются биологические и биохимические процессы, связанные с гибелью повреждённых клеток [10]. Происходит каскад процессов: анаэробный гликолиз с накоплением патологических продуктов обмена (гистамина, серотонина, кининов и др.), распад белков, развивается ацидоз и гипоксия тканей. В норме pH тканей организма равен 7,2, но при воспалении, особенно с присоединением микробного компонента, pH может снижаться до 6,5–5,5. Клеточный распад сопровождается накоплением освобождающегося калия, миграцией лейкоцитов из сосудистого русла в рану, развиваются признаки воспаления: расширение сосудов, гиперемия и отёк окружающих тканей. Набухание приводит к разрыву клеточных мембран и вторичной гибели клеток, нарастает клеточный протеолиз, когда под действием протеолитических ферментов ускоряются процессы распада белков некротизированных клеток до пептидов и аминокислот, способствуя лизису некротических тканей и очищению раны.

В классическом описании раневого процесса выделяют три фазы: воспаления, пролиферации и заживления. В воспалительную фазу преобладают катаболические процессы над анаболическими, а в фазу регенерации — анаболические. Катаболический процесс определяется первичным и вторичным некрозом тканей, фагоцитозом, активным протеолизом и проявляется накоплением в ране продуктов распада белка — полипептидов, нуклеопротеидов и др. Анаболические процессы характеризуются превалированием синтеза белка над его распадом: накоплением аминокислоты (тирозин, лейцин, аргинин, гистидин, лизин, триптофан, лейцин, пролин и др.). Активность регенеративных процессов зависит от синтеза и накопления кислых мукополисахаридов, предшествующих образованию коллагена. Химическими соединениями (адениловые кислоты, аденозин и др.), накапливающиеся в ране, вызывают увеличение сосудистой проницаемости и миграцию лейкоцитов. Важнейшими их производными являются аденозиндифосфорная (АДФ) и аденозинтрифосфорная (АТФ) кислоты, которые в реакциях перефосфорилирования переходят друг в друга с освобождением большого количества энергии, используемой для регенеративных процессов. Адениновые кислоты стимулируют миграцию лейкоцитов, их фагоцитарную активность, активируют регенеративные процессы в ране.

В экспериментальных и клинических исследованиях отмечено, что NPWT-терапия положительно влияет на все стадии раневого процесса. Создание в зоне повреждения контролируемого

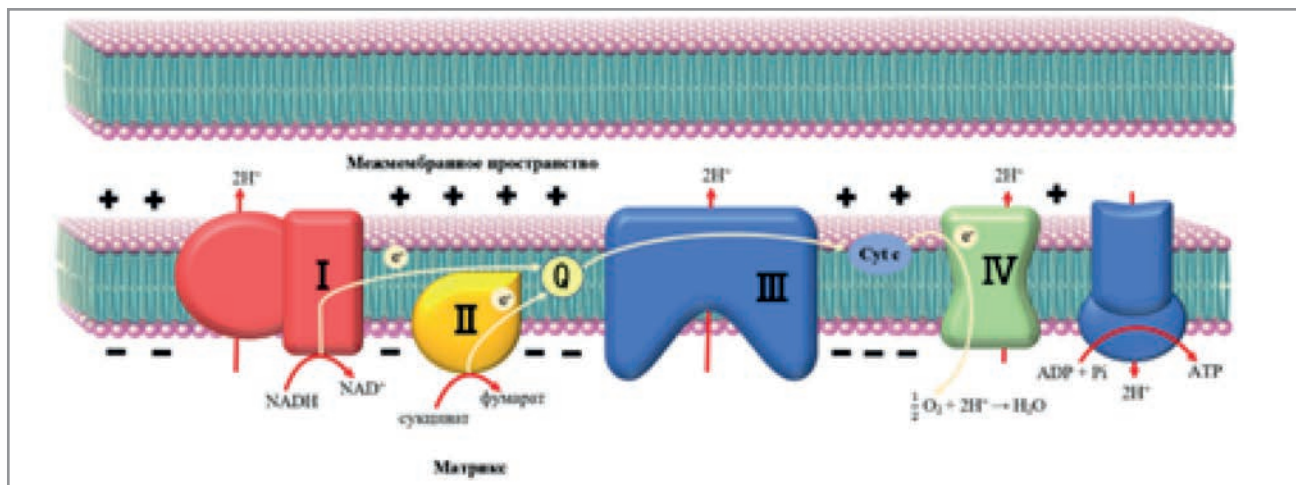


Рис. 1. Схема нормоксии.
Fig. 1. Normoxia scheme.

отрицательного давления благоприятствует очищению раневого ложа: активная аспирация создаёт поток жидкости, направленный из тканей, что способствует элиминации микробных тел и токсинов, а также препятствует проникновению микроорганизмов в глубжележащие ткани. При этом обсуждение эффективности на основании клинических и экспериментальных данных происходит без уточнения характера раневой гипоксии: ряд авторов указывают на её положительное влияние на ангиогенез и синтез коллагена в культуре *in vitro*, что клинически проявляется созреванием грануляционной ткани и очищением раневого ложа, появлению «сочных» грануляций, снижением количества раневого отделяемого, уменьшением перифокального воспаления и отёка. Другие авторы описывают развитие нарушений циркуляторного и метаболического характера с формированием локальной ишемии и замедлением заживления при сохранении нормоксии окружающей среды [4–6].

Основным источником электронов для дыхательной цепи митохондрий в норме является окисление НАД-зависимых субстратов. Митохондриальный ферментный комплекс (МФК) I или НАДН-дегидрогеназа занимает лидирующее положение, её вклад по потреблению кислорода составляет 55–65%. При этом МФК II (сукцинатдегидрогеназа) менее активна. В условиях нормоксии всего 25–30% митохондриального дыхания связано с окислением сукцината, который является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса и важнейшим маркером гипоксии в клетке (рис. 1).

При недостатке кислорода, гипоксии средней тяжести (10,5% O_2 относительно атмосферного) наблюдается снижение активности МФК I и, одновременно с этим, повышение экспрессии МФК II, что приводит к ингибированию НАД-за-

висимого окисления и активации сукцинатоксидазного окисления (65–85% митохондриального дыхания). При этом электрон-транспортная функция дыхательной цепи митохондрии сохраняет нормальную активность, хотя интенсивность работы АТФ-азы несколько снижается, что может быть связано с уменьшением поступающего к ней потока протонов в условиях окисления сукцината. Данное состояние является компенсаторным и не вызывает нарушений в работе митохондрии, а также сохраняется достаточная энергетическая обеспеченность клетки (рис. 2) [11].

В условиях тяжёлой гипоксии (8% O_2 относительно атмосферного) нарушается транспорт электронов по дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий из-за чего электроны начинают накапливаться в пулах переносчиков НАДН-ДГТ и CoQ (убихинон). В результате новым акцептором электронов вместо кислорода становится II дыхательный комплекс — сукцинатдегидрогеназа, начинающая работать в обратную сторону превращая фумарат в сукцинат (рис. 3) [11].

Кроме того, в условиях гипоксии образование сукцината может происходить и неферментативным образом. Накопление α -кетоглутарата в сочетании с инактивацией α -кетоглутаратдегидрогеназы, одного из ферментов цикла Кребса, способствует неферментативному декарбоксилированию α -кетоглутарата с образованием сукцината. Накопление пула янтарной кислоты происходит ещё и за счёт активации цикла пуриновых нуклеотидов и малат-аспартатного шунта с образованием фумарата [12].

При тяжёлой гипоксии появляются признаки повреждения ультраструктуры митохондрий, свидетельствующие о функциональном перенапряжении дыхательной цепи. Однако активность АТФ-азы не только не снижается в этот период, но ещё и возрастает, что позволяет

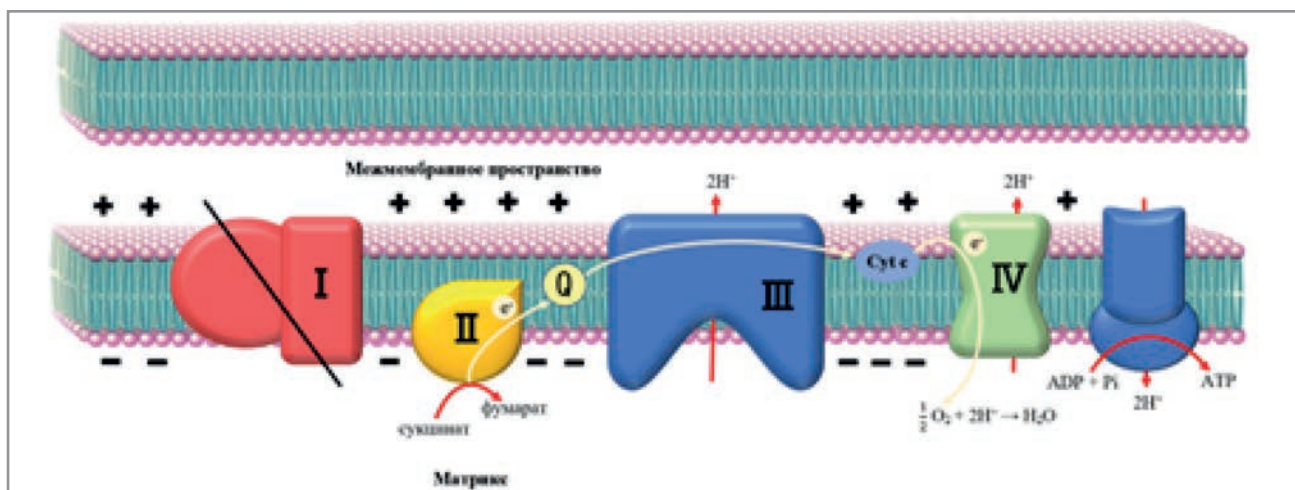


Рис. 2. Схема гипоксии средней степени тяжести.
Fig. 2. Scheme of hypoxia of moderate severity.

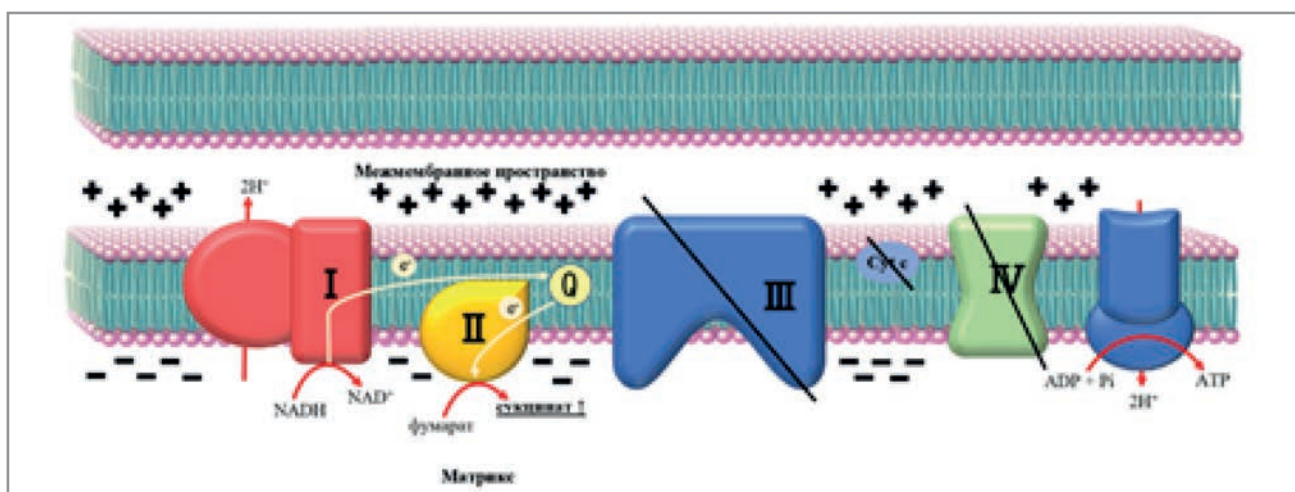


Рис. 3. Схема гипоксии тяжёлой степени.
Fig. 3. Scheme of severe hypoxia.

сохранять энергетическую функцию ещё некоторое время — пока не наступит некомпенсированная дисфункция. МФК I при гипоксии сопровождается снижением мембранного потенциала, потерей АТФ и как следствие, наступление гипоэргоза. В результате сукцинат накапливается в матриксе митохондрии и через митохондриальный декарбоксильный носитель SLC25A10 антипортом транспортируется в цитозоль клетки взамен на малат, напротив поступающий в матрикс митохондрии, где он превратится сперва в фумарат а затем по тому же самому механизму станет янтарной кислотой (рис. 4) [13].

Оказавшись вне митохондрии, сукцинат стимулирует синтез индуцируемого гипоксией фактора HIF-1α который в свою очередь в условиях дефицита кислорода не подвергается протеасомой деградации, а наоборот, накапливается в цитозоле. Достигнув достаточной концентрации HIF-1α, начинает действовать на

экспрессию генов в ядре (рис. 5) [12]. Начинается синтез провоспалительных цитокинов. Непосредственную IL-1β [13] или опосредованно, через сигнальную цепочку ET-1 → NF-κβ стимулирующую выработку таких провоспалительных цитокинов как: IL-1,2,6,8,12, TNF-α [14].

Примечательно, что и сам сукцинат напрямую может вызывать воспалительную реакцию путём связывания с рецептором SUCNR1 макрофагов и пучковых клеток, заставляя их мигрировать к месту наибольшей его концентрации, так как янтарная кислота выделяется не только ишемизированной тканью, но ещё и иммунными клетками. В норме, когда макрофаг встречает антиген, начинается так называемый «кислородный взрыв». В иммунной клетке происходит резкое изменение метаболизма, она усиленно поглощает кислород из окружающей среды, который не идёт на окислительное фосфорилирование в митохондриях, а тратится на образование АФК, обладающих сильным антимикроб-

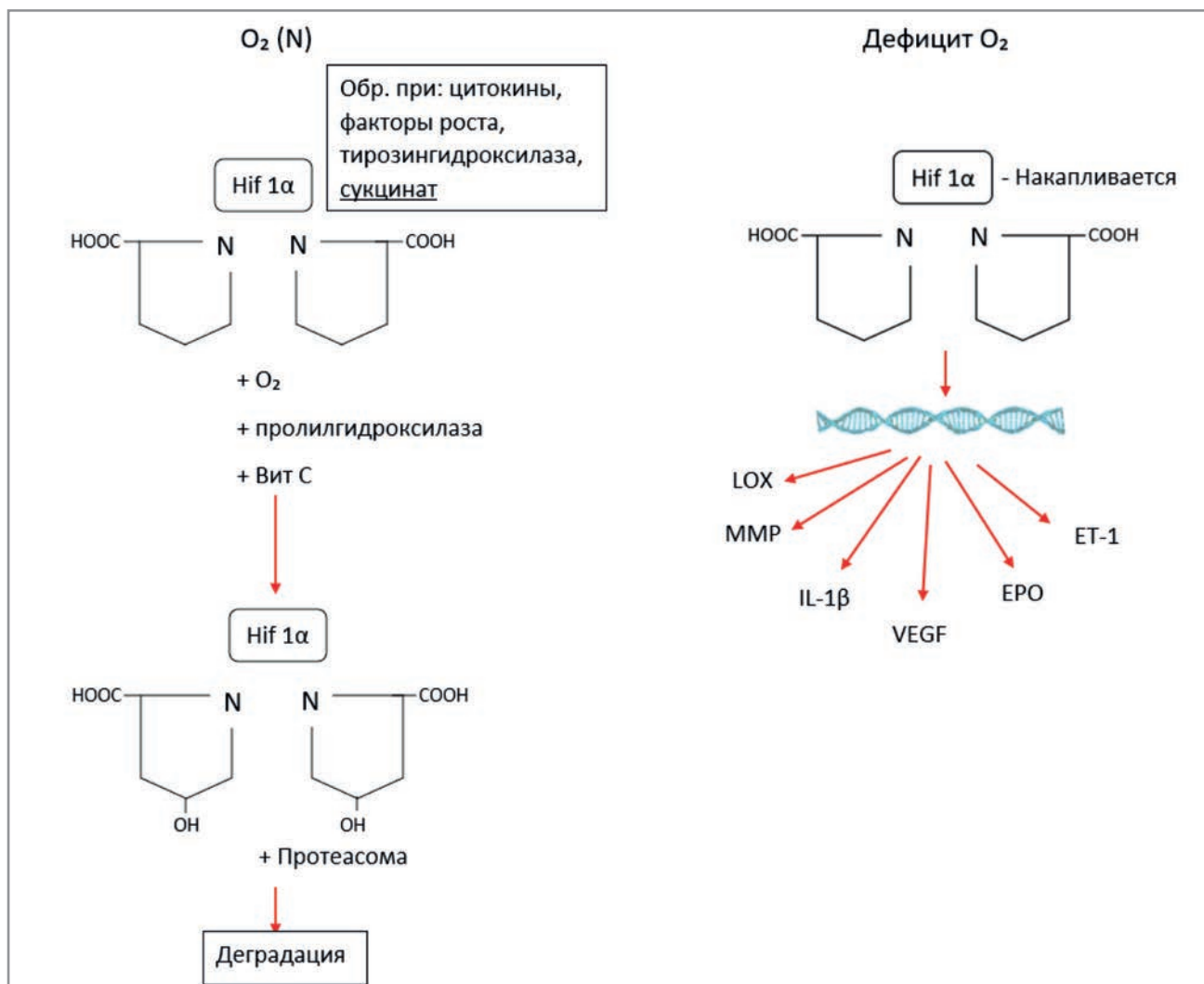


Рис. 5. Реализуемые эффекты Hif 1α при нормоксии и гипоксии.

Fig. 5. Realizable effects of Hif 1α in normoxia and hypoxia.

моноциты, эпителиоциты. Таким образом эритропоэтин обладает плейотропным цитопротективным, антигипоксическим и иммунопротективным действием [17].

VEGF — семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста, стимулирующие неоангиогенез путём связывания с EGFR и индукции выработки эндотелина [15], который преимущественно экспрессируется на эндотелиальных клетках. Они регулируют клеточную пролиферацию, миграцию, выживание и проницаемость сосудов во время васкулогенеза и ангиогенеза [18]. VEGF также могут являться пусковым фактором всего процесса фиброза, так как увеличенная концентрация VEGF стимулирует депонирование коллагена в образующемся рубце. То же подтверждается исследованием H. Park и соавт. [22], которые показали, что VEGF индуцирует образование TGF-β1 и, соответственно, трансформацию клеток-предшественников в миофибробласты.

MMP — семейство цинковых металлопротеиназ, секретируемых фагоцитами, лимфоцитами, фибробластами и эпителиальными клетками. Известно более 30 видов этих белков, в частности к ним относится и коллагеназа. В «зрелых» тканях активность её обычно достаточно низкая. Продукция и экспрессия коллагеназы, как и остальных MMP, возрастают в связи с реорганизацией, воспалением и процессом заживления тканей [21].

LOX — внеклеточный Cu — зависимый фермент, который катализирует в соединительной ткани сборку внеклеточного матрикса путём образования альдегидов из остатков лизина в предшественниках коллагена и эластина. Это необходимо для дифференцировки, адгезии, пролиферации, миграции и коммуникации клеток во время заживления ткани. Помимо внеклеточного матрикса LOX был обнаружен и внутри клеток. Он способен повторно принимать в цитоплазму, ассоциироваться с цитоскелетом и транспортироваться к ядру, где он модифицирует

структуру хроматина, стимулируя клетку синтезировать ещё больше HIF-1 α и VEGF. Таким образом, между LOX, VEGF и HIF-1 α существует взаимная регуляторная активность. Среди других функций была идентифицирована роль каталитически активной LOX на тромбоцитарный фактор роста (PDGF) посредством модификации/окисления остатков лизила рецептора PDGFR- β на клеточной поверхности мегакариоцита, что ускоряет его пролиферацию и дифференцировку [20].

ET-1 — мультифункциональный паракринный фактор, синтезируемый в виде профермента (Big-эндотелин) эндотелиальными клетками и активирующийся за счёт эндотелин превращающего фермента на поверхности эндотелия. Эффекты эндотелина зависят от взаимодействующего с ним рецептора. ETA (A-рецепторы) расположены на мембранах гладкомышечных клеток сосудов, и их взаимодействие с ET-1 приводит к сокращению клеток и в итоге к выраженному спазму сосудов. При отсутствии в сосудах гладкомышечных клеток, имеющих доминирующие A рецепторы, происходит связывание лиганда с ETB (B-рецепторы) расположенными на эндотелиоцитах, и их активация, наоборот, стимулирует повышение активности NO-синтазы и как следствие приводит к вазодилатации. Также установлено, что эндотелин-1 индуцирует в разных органах и тканях провоспалительные процессы путём активации транскрипционного фактора NF- κ B и стимуляции активации нейтрофилов через усиление экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках сосудов. Помимо воспалительного эффекта эндотелин-1 способен усиливать оксидантную нагрузку, это доказывает тот факт, что при внутривенном введении блокатора A-рецептора эндотелина повышаются антиоксидантные свойства плазмы крови, снижается интенсивность процессов перекисного окисления липидов и уменьшается артериальное давление. Таким образом эндотелин может способствовать увеличению кровотока в зоне повреждения и обеспечивать тем самым энергетические потребности для репарации ткани, а также позволяет подавлять патогенную микрофлору в ране, активируя воспалительные реакции и выработку АФК [19].

Экспрессирующийся под действием индуцируемого гипоксией фактора IL-1 β , помимо пролиферации и дифференцировки макрофагов, нейтрофилов, T- и B-лимфоцитов, фибробластов, приводит

также к увеличению выработки поджелудочной железой инсулина, что облегчает транспорт глюкозы к клеткам и ускоряет энергетический обмен, это в свою очередь должно благотворно влиять на процесс заживления ран [15, 16].

Таким образом, главные преимущества сукцината перед другими метаболитическими субстратами проявляются в условиях гипоксии, на начальных этапах которой продукция эндогенного сукцината и скорость его окисления возрастает. При декомпенсации эндогенной продукции янтарной кислоты наступает торможение цикла трикарбоновых кислот и активация анаэробного гликолиза. В этот момент и до наступления необратимых биохимических повреждений восстановление процессов энергообмена начинает зависеть от сукцината, в том числе и от экзогенного его поступления. Не менее важным противогипоксическим эффектом экзогенного сукцината является его способность стимулировать сукцинатоксидантное окисление янтарной кислоты с восстановлением её потребления в дыхательной цепи митохондрий и возрастанием активности антиоксидантной функции глутатиона, а также стимуляцию белкового метаболизма. Совокупность этих эффектов определяет ведущую роль сукцината среди всех субстратных антигипоксантов. Включение реамберина (меллюмина натрия сукцината) в инфузионную терапию пациентов с ранами различной этиологии способствует восстановлению тканей при гипоксии за счёт своих антигипоксантного, цитопротекторного и других эффектов, обусловленных активацией HIF-1 α биологически активных факторов, что клинически проявляется в более быстром купировании симптомов интоксикации и ускорении регенеративных процессов в ране.

Заключение

Таким образом, сочетанное применение у пациентов с ранами различной этиологии NPWT-терапии местно и внутривенных инфузий меллюмина натрия сукцината является патогенетически обоснованным: первая позволяет управлять локальной гипоксией ткани под вакуумной повязкой, способствуя регенеративным процессам, а применение реамберина, за счёт его полифункциональности, способствует улучшению общего состояния пациента.

Литература/References

1. Бесчастнов В.В., Измайлов С.Г., Багрянцев М.В., Орлинская Н.Ю., Лукьянычев Е.Е., Миронов А.А. Активность процессов репаративной регенерации в условиях локальной циркуляторной гипоксии окололораневой области. *Новости хирургии*. 2015; 23 (6): 612–618. doi: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.612>. [Beschastnov V.V., Izmailov S.G., Bagryantsev M.V., Orlinskaya N.YU., Lukoyanychev E.E., Mironov A.A. The activity of the processes of reparative regeneration in the conditions of local circulatory hypoxia of the near-cranial region. *Novosti*

2. Khirurgii. 2015; 23 (6): 612–618]. doi: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.612>. (in Russian)]
2. Оболенский В. Н., Ермолов А.А., Аронов Л.С., Родоман Г.В., Серов Р.А. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2012; 1: 50–55. [Obolenskij V. N., Ermolov A.A., Aronov L.S., Rodoman G.V., Serov R.A. Application of the method of local negative pressure in the complex treatment of acute purulent-inflammatory diseases of soft tissues. *Hirurgija. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2012; 1: 50–55]

3. Часнойть А.Ч., Жилинский Е.В., Серебряков А.Е., Леценко В.Т. Механизмы действия вакуумной терапии ран Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015; 4: 25–35 [*Chasnojt' A.Ch., Zhilinskij E.V., Serebrjakov A.E., Leshchenko V.T. Mechanisms of action of vacuum therapy of wounds Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaja Praktika i Zdorov'e*. 2015; 4: 25–35. (in Russian)]
4. Morykwas M.J., Argenta L.C., Shelton-Brown E.I., VcGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment animal studies an basic foundation. *Ann Plast Surg*. 1997; 38 (6): 553–562.
5. Песчанский В.С., Шнейдер А.Б., Бондаренко В.Д. Математическое моделирование скорости заживления кожных ран в эксперименте. Механические повреждения мягких тканей. Под ред. С. Д. Попова. Вып. 76. Горький: 1976; 100–103. [*Peschanskij V.S., Shnejder A.B., Bondarenko V.D. Mathematical modeling of the healing speed of skin wounds in the experiment. Mechanical damage to soft tissues*. Ed. S. D. Popova. Vyp. 76. Gor'kij: 1976; 100–103. (in Russian)]
6. Левченко О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2014; 2: 135–145. [*Levchenko O.S., Novikov V.E. Inductors of the regulatory factor for adaptation to hypoxia*. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova. 2014; 2: 135–145. (in Russian)]
7. Варганов М. В., Микличев А.А., Богданов К.Д. Особенности предоперационной подготовки пациентов с ожогами и хроническими язвами различной этиологии к аутодермопластике. Антибиотики и химиотерапия. 2020; 65 (11–12): 22–26. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-22-26>. [*Varganov M. V., Miklichev A.A., Bogdanov K.D. Osobennosti predoperatsionnoj podgotovki patsientov s ozhogami i khronicheskimi yazvami razlichnoj etologii k autodermoplastike*. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 65 (11–12): 22–26. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-22-26>. (in Russian)]
8. Микличев А.А., Варганов М.В., Кузьяев М.В., Шамигурина А.А. Сочетанное применение NPWT-терапии и инфузии реамберина в лечении трофической язвы нижней конечности (клиническое наблюдение). Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019; 1: 99–102 <https://doi.org/10.17116/hirurgia20191199>. [*Miklichev A.A., Varganov M.V., Kuzyaev M.V., Shamshurina A.A. Sochetannoe primenenie NPWT-terapii i infuzii reamberina v lechenii troficheskoy yavly nizhnej konechnosti (klinicheskoe nabljudenie)*. Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2019; 1: 99–102 <https://doi.org/10.17116/hirurgia20191199>. (in Russian)]
9. Мазина Н.К., Шеишунов И.В., Мазин П.В. Адьювантная энергопротекция реамберином в практике интенсивной терапии и реанимации: эффективность по данным метаанализа (систематический обзор). Анестезиология и реаниматология. 2016; 61 (4): 314–319. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-4-314-319>. [*Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin P.V. Ad'jyuvantnaya energoproteksiya reamberinom v praktike intensivnoy terapii i reanimatsii: effektivnost' po dannym metaanaliza (sistematicheskij obzor)*. Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2016; 61 (4): 314–319. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-4-314-319>. (in Russian)]
10. Галимов О. В., Туйсин С. Р., Закиев Т. З., Закиева И. В., Садыкова А. Ф., Богданов И. В., Пономарев В. Н. Биохимические механизмы заживления ран. Башкирский химический журнал. 2008; 15 (3): 82–83. [*Galimov O. V., Tujsin S. R., Zakiev T. Z., Zakieva I. V., Sadykova A. F., Bogdanov I. V., Ponomarev V. N. Biokhimicheskie mekhanizmy zazhivleniya ran*. Bashkirkij Khimicheskij Zhurnal. 2008; 15 (3): 82–83. (in Russian)]
11. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019; 215. [*Luk'yanova L.D. Signal'nye mekhanizmy gipoksii*. Moscow: RAN, 2019; 215. (in Russian)]
12. Chouchani E.D., Pell V.R., Gaude E., Aksentijevic D., Sundier S.Y., Robb E.L., Logan A., Nadtochiy S.M., Ord E.N.J., Smith A.C., Eyassu F., Shirley R., Hu C.H., Dare A.J., James A.M., Rogatti S., Hartley R.S., Eaton S., Costa A.S.H., Brookes P.S., Davidson S.M., Duchon M.R., Saeb-Parsy K., Shattock M.J., Robinson A.J., Work L.M., Frezza C., Krieg T., Murphy M.R. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014 Nov 20; 515 (7527): 431–435. doi: [10.1038/nature13909](https://doi.org/10.1038/nature13909).
13. Murphy M.P., O'Neill L.A.J. Krebs Cycle Reimagined: The Emerging roles of succinate and itaconate as signal transducers cell. 2018 Aug 9; 174 (4): 780–784. doi: [10.1016/j.cell.2018.07.030](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.030).
14. Yang C., Zhong Z.F., Wang C.P., Vong C.T., Yu B., Wang Y.T. HIF-1: structure, biology and natural modulators. *Chin J Nat Med*. 2021 Jul; 19 (7): 521–527. doi: [10.1016/S1875-5364\(21\)60051-1](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(21)60051-1).
15. Шурьгин М.Г., Шурьгина И.А., Каня О.В., Дремина Н.Н., Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда Фундаментальные исследования. 2015; 1: 1281–1287. [*Shurygin M.G., Shurygina I.A., Kanya O.V., Dremina N.N., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M. Znachenie povysheniya produktsii endotelina pri infarkte miokarda Fundamental'nye Issledovaniya*. 2015; 1: 1281–1287. (in Russian)]
16. Feng Y., Xiong Y., Qiao T., Li X., Jia L., Han Y. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy *Cancer Med*. 2018 Dec; 7 (12): 6124–6136. Published online 2018 Nov 6. doi: [10.1002/cam4.1820](https://doi.org/10.1002/cam4.1820).
17. Варламова О.Н., Червяковская О.Д. Эритропоэтин и его биологическая роль. Медицина: теория и практика. 2019; 4 (3): 61–69. [*Varlamova O.N., Chervyakovskaya O.D. Eritropoetin i ego biologicheskaya rol'*. Meditsina: Teoriya i Praktika. 2019; 4 (3): 61–69. (in Russian)]
18. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development cell. 2019 Mar 7; 176 (6): 1248–1264. doi: [10.1016/j.cell.2019.01.021](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021).
19. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В., Григорьев А.В. Роль эндотелиновой системы в патогенезе глазных болезней. Вестник офтальмологии. 2020; 1: 117–123. doi: [10.17116/oftalma202013601117](https://doi.org/10.17116/oftalma202013601117). [*Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Grigor'ev A.V. Rol' endotelinoy sistemy v patogeneze glaznykh boleznej*. Vestnik Oftal'mologii. 2020; 1: 117–123. doi: [10.17116/oftalma202013601117](https://doi.org/10.17116/oftalma202013601117). (in Russian)]
20. Laczko R., Csiszar K. Lysyl oxidase (LOX): functional contributions to signaling pathways biomolecules. 2020 Jul 22; 10 (8): 1093. doi: [10.3390/biom10081093](https://doi.org/10.3390/biom10081093).
21. Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н., Ткаченко Л.В. Роль металлопротеиназ в обмене белков внеклеточного матрикса эндометрия в норме и при патологии. Проблемы репродукции. 2020; 26 (4): 22–29. doi: [10.17116/repro20202604122](https://doi.org/10.17116/repro20202604122). [*Tikhaeva K.Yu., Rogova L.N., Tkachenko L.V. Rol' metalloproteinaz v obmene belkov vnekletochnoy matriksa endometriya v norme i pri patologii*. Problemy Reproduktsii. 2020; 26 (4): 22–29. doi: [10.17116/repro20202604122](https://doi.org/10.17116/repro20202604122). (in Russian)]
22. Park H.Y., Kim J.H., Park C.K. VEGF induces TGF-beta1 expression and myofibroblast transformation after glaucoma surgery. *Am J Pathol* 2013; 182 (6): 2147–2154. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.009>

Информация об авторах

Варганов Михаил Владимирович — д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8858-3890

Микличев Алексей Александрович — аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России; заведующий ожоговым отделением БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР»; врач-хирург, Ижевск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8326-3567

Свидерский Илья Викторович — студент 4 курса ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9175-2475

About the authors

Mikhail V. Varganov — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of faculty surgery, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russian Federation, Izhevsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8858-3890

Alexey A. Miklichev — Postgraduate student of the Department of faculty surgery of the Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russian Federation; Head of the burn department, 1 Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic; surgeon, Izhevsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8326-3567

Ilya V. Svidersky — 4th year student, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russian Federation, Izhevsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9175-2475