

Научная статья

УДК 576.7:591.8

doi:10.18499/2225-7357-2023-12-3-26-32

3.3.2 – патологическая анатомия



## Репаративные и воспалительные изменения раны у животных с разной устойчивостью к гипоксии

М. А. Диатроптова✉, В. А. Мхитаров, Е. А. Пономаренко, Н. А. Золотова,  
О. М. Рябинина, О. В. Макарова

Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына  
Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

**Аннотация.** Индивидуальная устойчивость к гипоксии во многом определяет тяжесть течения воспалительных процессов и, вероятно, может отражаться на регенерации кожной раны. **Цель исследования** – изучить особенности репаративных и воспалительных изменений ран у крыс Wistar с разной устойчивостью к гипоксии. **Материал и методы.** Работа была выполнена на половозрелых самцах крыс Wistar массой тела 300–350 г. Перед проведением эксперимента определяли устойчивость животных к гипоксии. К высокоустойчивым к гипоксии (ВУ) относили крыс, у которых время до принятия бокового положения в барокамере «на высоте» 11500 м составляло более 360 с (n=5), к низкоустойчивым (НУ) – менее 40 с (n=5). Полнослойную рану диаметром 16 мм животным наносили в межлопаточной зоне спины. На 7-е сутки после нанесения раны проводили гистологическое и морфометрическое исследование. Пролиферативную активность клеток в грануляционной ткани раны определяли иммуногистохимически по маркеру Ki-67. Методом ПЦР в режиме реального времени оценивали уровень экспрессии генов Hif-1α, Nf-κB и Vegf. **Результаты.** Показано, что у крыс с высокой устойчивостью к гипоксии общее количество клеток и, среди них, число воспалительных было выше, чем у крыс с низкой устойчивостью к гипоксии. Однако показатели процентного содержания воспалительных клеток в сравниваемых группах статистически значимо не различались. Пролиферативная активность клеток, определяемая по числу Ki-67 положительных клеток, была выше у крыс с высокой устойчивостью к гипоксии. В грануляционной ткани у высокоустойчивых к гипоксии крыс экспрессия гена Vegf была статистически значимо выше, чем у низкоустойчивых животных, тогда как по уровню экспрессии генов Hif-1α, Nf-κB статистически значимых различий не выявлено. **Заключение.** У крыс с высокой устойчивостью к гипоксии на 7-е сутки заживления полнослойной кожной раны репаративные процессы в ней более выражены. В горизонтально расположенном слое фибробластов больше клеток и среди них воспалительных – гистиоцитов и макрофагов, что сочетается с более высоким количеством пролиферирующих Ki-67-положительных клеток и уровнем экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (Vegf).

**Ключевые слова:** заживление раны; устойчивость к гипоксии; HIF-1α, крысы

**Финансирование:** работа финансирована в рамках бюджетной темы №122030200530-6.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Диатроптова М.А., Мхитаров В.А., Пономаренко Е.А., Золотова Н.А., Рябинина О.М., Макарова О.В. Репаративные и воспалительные изменения раны у животных с разной устойчивостью к гипоксии // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №3. С. 26–32. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-3-26-32>

## ORIGINAL ARTICLES

Original article

## Reparative and Inflammatory Changes in Wounds in Animals with Different Resistance to Hypoxia

М. А. Diatroptova✉, V. A. Mkhitarov, E. A. Ponomarenko, N. A. Zolotova,  
O. M. Ryabinina, O. V. Makarova

A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Center  
of Surgery, Moscow, Russia

**Abstract.** Individual resistance to hypoxia largely determines the severity of inflammatory processes and, probably, can affect the regeneration of the skin wound. **The aim** was to study reparative and inflammatory changes in the wound in Wistar rats with different resistance to hypoxia. **Material and methods.** The study was performed on mature male Wistar rats weighing 300–350 g. Before the experiment, the resistance of animals to hypoxia was determined. Rats were classified as highly resistant to hypoxia (HR), in which the time to take a lateral position in the pressure chamber “at a height” of 11,500 m was more than 360 s (n=5), to low-resistant (LR) – less than 40 s (n=5). A full-thickness wound with a diameter of 16 mm was applied to the animals in the interscapular zone of the back. On the 7th day after the infliction of the wound, a histological and

© Диатроптова М.А., Мхитаров В.А., Пономаренко Е.А., Золотова Н.А., Рябинина О.М., Макарова О.В., 2023

morphometric study was performed. The proliferative activity of cells in the granulation tissue of the wound was determined immunohistochemically using the Ki-67 marker. Real-time PCR was used to evaluate the level of expression of the Hif-1 $\alpha$ , Nf- $\kappa$ B, and Vegf genes. **Results.** It was shown that in rats with high resistance to hypoxia, the total number of cells and, among them, the number of inflammatory cells was higher than in rats with low resistance to hypoxia. However, the percentage of inflammatory cells in the compared groups did not differ significantly. Cell proliferative activity, as measured by the number of Ki-67 positive cells, was higher in rats with high resistance to hypoxia. In the granulation tissue of highly resistant to hypoxia rats, the expression of the Vegf gene was statistically significantly higher than in low-resistant animals, while there were no statistically significant differences in the level of expression of the Hif-1 $\alpha$ , Nf- $\kappa$ B genes. **Conclusion.** In rats with high resistance to hypoxia, on the 7th day of healing of a full-thickness skin wound, reparative processes in it are more pronounced. In the horizontal layer of fibroblasts, there are more cells, among them inflammatory ones - histiocytes and macrophages, which is combined with a higher number of proliferating Ki-67 positive cells and the expression level of vascular endothelial growth factor (Vegf).

**Keywords:** wound healing; resistance to hypoxia; HIF-1 $\alpha$ ; rats

**Funding:** the research was funded within the budget theme No. 122030200530-6.

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

**For citation:** Diatropova M.A., Mkhitarov V.A., Ponomarenko E.A., Zolotova N.A., Ryabinina O.M., Makarova O.V. Reparative and inflammatory changes in wounds in animals with different resistance to hypoxia. *Journal of Anatomy and Histopathology. 2023. V. 12, №3. P. 26–32. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-3-26-32>*

## Введение

Гипоксия – типовой физиологический и патологический процесс, который определяет развитие адаптивных реакций организма и является одним из основных патогенетических механизмов практически любого заболевания [4]. Гипоксия может вызывать развитие воспаления, а системный воспалительный ответ и локальные воспалительные реакции сопровождаются кислородной недостаточностью. На молекулярном уровне связь гипоксии и воспаления реализуется за счет активации транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor) и ядерного фактора NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa light chain-enhancer of activated B cells) [10, 11]. Белок HIF-1 $\alpha$  продуцируют все клетки организма, и он контролирует ответ на гипоксическое воздействие путем повышения экспрессии адаптивных генов – эритропоэтина, генов принимающих участие в ангиогенезе, клеточной пролиферации, метаболизме глюкозы, железа и др. [9, 12]. Ранее в экспериментах нами было показано, что тяжесть течения системного воспалительного ответа различается у животных с низкой и высокой устойчивостью к гипоксии. По сравнению с ВУ к гипоксии животными индуцированный введением липополисахарида системный воспалительный ответ у крыс с НУ к гипоксии более выражен, что характеризовалось высоким содержанием нейтрофилов в межальвеолярных перегородках легких, большей площадью некрозов в печени и повышенными уровнем активности АЛТ, АСТ и содержанием С-реактивного белка [3].

В настоящее время в мире отмечается высокая распространенность длительно незаживающих ран, частота их в Западной Европе составляет от 1 до 4%, и она не изменяется в течение многих лет [2, 5]. На процессы заживления раны влияют многие факторы, такие как возраст, наличие ожирения, курение, коморбидные заболевания, сахарный диабет, хроническая сердечно-сосудистая недоста-

точность и др. [8]. При заживлении ран ключевую роль в репаративных процессах играет воспаление [7]. Одним из основных факторов, определяющих течение репаративных и воспалительных процессов в ране, является устойчивость к гипоксии. Однако, публикации, посвященные этой проблеме, в доступной литературе практически отсутствуют.

Цель исследования – изучить особенности репаративных и воспалительных изменений при заживлении ран у крыс Wistar с разной устойчивостью к гипоксии.

## Материал и методы исследования

Работа была выполнена на половозрелых самцах крыс Wistar (n=10) массой тела 300–350 г (филиал «Столбовая» НЦБМТ ФМБА России). На проведение эксперимента было получено разрешение биоэтической комиссии НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына (протокол № 12 от 19.09.2021). Для определения устойчивости к гипоксии животных помещали в барокамеру на «высоту» 11 500 м, подъем осуществляли со скоростью 80 м/с. К высокоустойчивым к гипоксии относили крыс, у которых время до принятия бокового положения «на высоте» составляло более 360 с (n=5), к низкоустойчивым – менее 40 с (n=5). Среднеустойчивых к гипоксии крыс в эксперименте не использовали. При определении устойчивости к гипоксии была использована методика, описанная в статье Д.Ш. Джалиловой и соавт. [3]. Через месяц после определения устойчивости к гипоксии крыс наркотизировали внутримышечным введением золетила 10 мг/кг (Virbac). Шерсть между лопаток животных в зоне нанесения раны выбривали, затем намечали контуры раны с помощью трафарета диаметром 16 мм. Далее хирургическими ножницами иссекали круглый полнослойный кожный лоскут. После иссечения кожного лоскута животных помещали в индивидуальные клетки, в которых они находились до

Таблица 1 / Table 1

**Площадь кожной раны у крыс Wistar с различной устойчивостью к гипоксии,  
мм<sup>2</sup> (Me [L25%–U75%])  
Skin wound area in Wistar rats with different resistance to hypoxia,  
mm<sup>2</sup> (Me [L25%–U75%])**

Сроки после операции (сут)	ВУ	НУ	Различия между группами (p)
0	198 [181–230]	199 [178–223]	0,89
1	280 [241–311]	219 [168–292]	0,68
3	201 [187–205]	204 [182–205]	0,89
7	183 [61–186]	96 [87–149]	0,68

Примечание: ВУ – крысы с высокой устойчивостью к гипоксии; НУ – крысы с низкой устойчивостью к гипоксии.

конца эксперимента. Подход к еде и воде был свободным. Небольшой фрагмент дермы брали из кожного лоскута для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для оценки динамики заживления ран проводили морфологическое и морфометрическое исследования. На цифровых изображениях измеряли площадь раны сразу после иссечения кожного лоскута, на 1-е, на 3-и и 7-е сутки после операции.

Животных выводили из эксперимента передозировкой зоветила 100 мг/кг (Virbac) на 7-е сутки после операции, т.к. этот срок характеризуется интенсификацией секреторных процессов [1]. Небольшие тканевые фрагменты из центральной области раны брали для ПЦР исследования, иссекали ткани раны и фиксировали их в 10% растворе нейтрального формалина (Biovitrum, Россия). Обезжизвляние, проводку в спиртах возрастающих концентраций, ксилоле и парафине осуществляли в автоматизированном гистологическом процессоре Tissue-Tek VIP 5 Jr (Sakura, Япония), заливку блоков проводили в аппарате Tissue-Tek TEC-5 (Sakura, Япония). Срезы изготавливали на ротационном микротоме Microm GmbH HM-340 (Thermo Scientific, Германия). Гистологические срезы раны окрашивали гематоксилином и эозином, в зоне горизонтально расположенных фибробластов подсчитывали на стандартной площади среза 128 мм<sup>2</sup> число всех клеток и среди них воспалительных – гистиоцитов и лимфоцитов.

Для выявления пролиферирующих клеток проводили иммуногистохимическую реакцию с антителами к Ki-67 (ab66115, abcam, разведение 1/100), и системы детекции Donkey anti-Rabbit IgG (H+L) Highly Cross-Adsorbed Secondary Antibody, HRP (A16035, Invitrogen, разведение 1/500). В зоне горизонтально расположенных фибробластов подсчитывали число Ki-67 положительных клеток на 1000 всех клеток и вычисляли их процентное содержание.

Методом ПЦР в режиме реального времени определяли уровень экспрессии генов Hif-1 $\alpha$ , Nf-kb и Vegf. Тотальная РНК из образцов кожи крыс была выделена при помощи набора RNeasy Micro Kit (Qiagen, USA). Для

постановки реакции обратной транскрипции со случайными гексануклеотидными праймерами использовали набор реактивов MMLV RT (Евроген, Россия). Амплификацию проводили с использованием набора реактивов 5X qPCRMix-HS SYBR (Евроген, Россия) на приборе ДТ-48. Реакцию ставили в двукратных повторях. Для нормализации результатов измерения экспрессии генов Hif-1 $\alpha$ , Nf-kB, Vegf использовали ген b2m.

Статистическая обработка цифрового материала была проведена с помощью ППП «STATISTICA» 10.0 StatSoft. Для оценки статистических различий между высокоустойчивыми и низкоустойчивыми животными использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Результаты расчетов считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Сразу после иссечения кожного лоскута внешний вид раны характеризовался блюдцеобразной формой, края ее находились выше уровня дна. На 1-е и 3-и сутки дно раны было тусклым, с точечными кровоизлияниями. На 7-е сутки дно ран было покрыто красноватыми корочками, в зонах их отслоения наблюдалась мелкозернистая красноватая поверхность, покрытая желтоватыми наложениями. В обеих группах наблюдения статистически значимых различий площади раны и ее доли от исходной во все сроки наблюдения не выявлено (табл. 1, 2.)

При гистологическом исследовании на 7-е сутки после нанесения раны ее края и дно были покрыты тонким, местами прерывистым слоем фибрина и распадающихся лейкоцитов, под которыми по всей окружности определялась грануляционная ткань, состоящая из кровеносных сосудов капиллярного типа, фибробластов, воспалительных клеток – гистиоцитов, лимфоцитов и единичных нейтрофилов и рыхлых неупорядоченно ориентированных коллагеновых волокон. В гистологических срезах в центральной зоне ран отмечалось горизонтальное по отношению к поверхности раны расположение петель кровеносных сосудов и фибробластов, тогда как в

Таблица 2 / Table 2

**Динамика площади раны по отношению к исходной у крыс Wistar с различной устойчивостью к гипоксии (Me [L25%–U75%])**  
**Dynamics of wound area relative to the initial one in Wistar rats with different resistance to hypoxia (Me [L25%–U75%])**

Группа, сроки	Доля от исходной площади раны (%)	Различия между группами (p)
ВУ, 1-е сут	125,29 [122,20–139,44]	0,17
НУ, 1-е сут	97,72 [95,40–124,63]	
ВУ, 3-и сут	90,40 [85,68–98,48]	0,92
НУ, 3-и сут	111,16 [81,21–113,07]	
ВУ, 7-е сут	80,60 [38,48–82,04]	0,61
НУ, 7-е сут	42,08 [38,78–87,83]	

Примечание: ВУ – крысы с высокой устойчивостью к гипоксии; НУ – крысы с низкой устойчивостью к гипоксии.

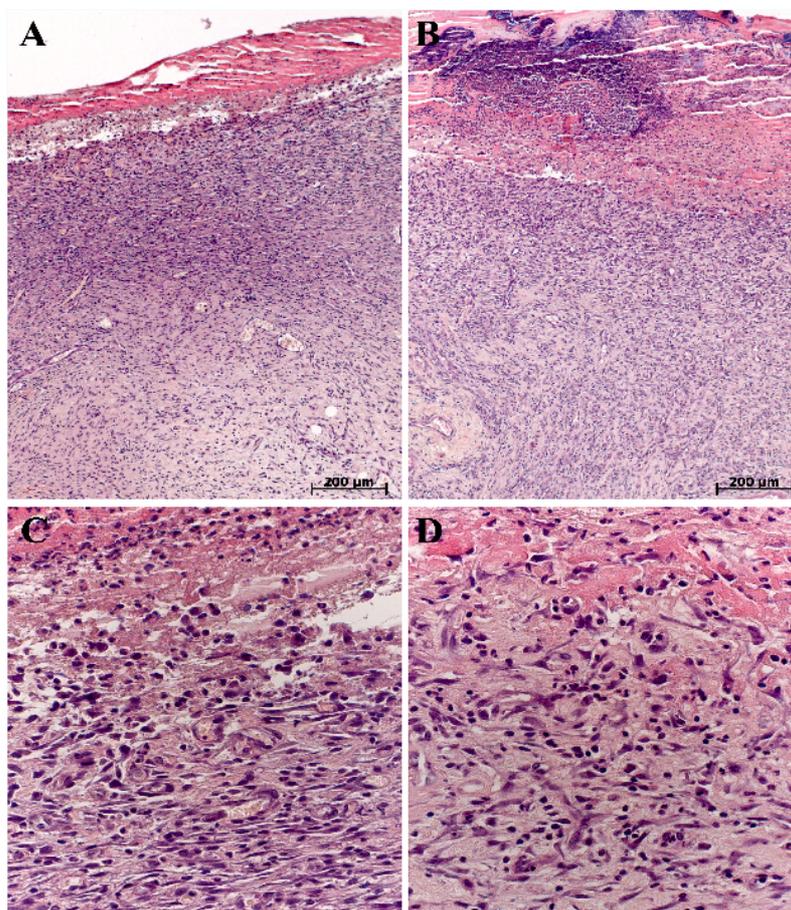


Рис. 1. Фрагменты раны крыс с высокой (A, C) и низкой (B, D) устойчивостью к гипоксии. A–B – поверхность раны представлена лейкоцитарными некротическими массами, под которыми определяется зона горизонтально расположенных фибробластов, а под ней – глубокая зона вертикально расположенных фибробластов; C – в зоне с горизонтальным расположением фибробластов много сосудов и воспалительных клеток; D – в зоне с горизонтальным расположением фибробластов небольшое количество сосудов и воспалительных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок – 200 мкм.

Fig. 1. Wound fragments of rats with high (A, C) and low (B, D) resistance to hypoxia. A–B – the surface of the wound is represented by leukocyte necrotic masses, under which a zone of horizontally located fibroblasts is determined, a deep zone of vertically located fibroblasts is below; C – in the zone with a horizontal arrangement of fibroblasts there are many vessels and inflammatory cells; D – in the zone with horizontal fibroblasts there is a small number of vessels and inflammatory cells. Hematoxylin and eosin staining. Scale bar – 200 μm.

Таблица 3 / Table 3

**Общее количество клеток и содержание среди них воспалительных на 7-е сутки после иссечения кожного лоскута (Me [L25%–U75%])**  
**The total number of cells and the content of inflammatory ones among them on the 7<sup>th</sup> day after excision of the skin flap (Me [L25%–U75%])**

Показатели	ВУ	НУ	Различия между группами (p)
Все клетки (шт/S ст)	48,5 [47,1–62,5]	39,8 [31,9–40,9]	0,016
Воспалительные клетки (шт/S ст)	17,4 [12,6–22,2]	10,3 [7,1–11,3]	0,047
Процентное содержание воспалительных клеток (%)	32,3 [26,6–36,9]%	25,9 [22,2–33,7]%	0,175

Примечание: ВУ – крысы с высокой устойчивостью к гипоксии; НУ – крысы с низкой устойчивостью к гипоксии.

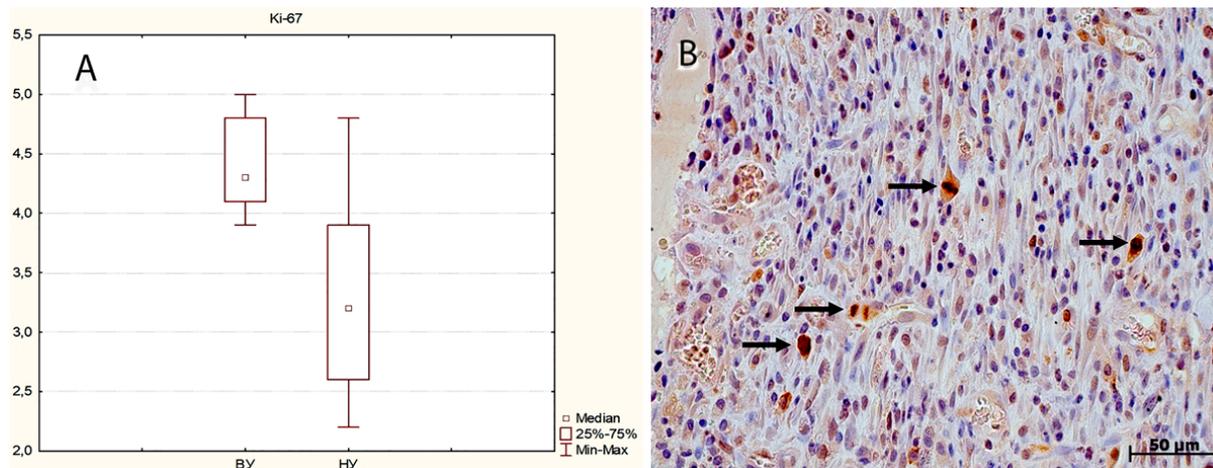


Рис. 2. А – Процентное содержание Ki-67-положительных клеток в зоне горизонтально расположенных фибробластов на 7-е сутки после нанесения полнослойной кожной раны. В – Фрагмент раны крысы с высокой устойчивостью (ВУ) к гипоксии. Ki-67-положительные клетки с окрашенными ядрами. Реакция с антителами к Ki-67, докраска гематоксилином.

Fig. 2. A – Percentage of Ki-67-positive cells in the zone of horizontally located fibroblasts on the 7th day after applying a full-thickness skin wound. B – Fragment of a rat wound with high resistance (HR) to hypoxia. Ki-67 positive cells with stained nuclei. Antibodies to Ki-67, counterstaining with hematoxylin.

подлежащем слое сосуды и фибробласты располагались перпендикулярно к поверхности раны. В глубокой зоне количество лимфоцитов, гистиоцитов и фибробластов было меньше, чем в поверхностной. Эпидермис по краям раны был утолщен и врастал в массы фибрина на поверхности раны.

При сравнительном морфологическом исследовании раны у высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии животных на 7-е сутки наблюдения имели сходную структуру, определялись лейкоцитарно-некротический слой, слой грануляционной ткани, представленный зонами горизонтально и вертикально расположенных фибробластов. Воспалительная инфильтрация в горизонтальном слое фибробластов была менее выражена у высокоустойчивых к гипоксии крыс (рис. 1). В связи с этим, в горизонтально расположенном слое фибробластов подсчитывали количество всех клеток по стандартной площади среза и среди них – количество воспалительных, представленных лимфоцитами, гистиоцитами и единичными нейтрофилами (табл. 3). У крыс с высокой устойчивостью к гипоксии общее количество клеток и среди них число

воспалительных было статистически значимо выше, чем у крыс с низкой устойчивостью к гипоксии, однако процентное содержание воспалительных клеток между группами статистически значимо не различалось.

Показатель пролиферативной активности Ki-67-положительных клеток у крыс с высокой устойчивостью к гипоксии был статистически значимо выше, чем у крыс с низкой устойчивостью (рис. 2).

В интактном образце кожи экспрессия генов Hif-1α, Nf-κB и Vegf между группами высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии животных достоверно не различалась. На 7-е сутки после нанесения кожной раны в грануляционной ткани у высокоустойчивых к гипоксии крыс экспрессия гена Vegf была статистически значимо выше, чем у низкоустойчивых животных, а экспрессия генов Hif-1α, Nf-κB не различалась между экспериментальными группами (табл. 4)

Таким образом, у крыс с высокой устойчивостью к гипоксии на 7-е сутки заживления полнослойной кожной раны репаративные процессы в ней более выражены. В горизонтально расположенном слое фибробластов

Таблица 4 / Table 4

**Экспрессия генов *Hif-1a*, *Nf-kb*, *Vegf* в интактной коже и в грануляционной ткани полнослойной раны на 7-е сутки после ее нанесения (Me [L25%–U75%])**  
**Expression of the *Hif-1a*, *Nf-kb*, *Vegf* genes in intact skin and in the granulation tissue of a full-thickness wound on the 7<sup>th</sup> day after excision (Me [L25%–U75%])**

Ген	Интактные			Рана, на 7-е сут		
	ВУ	НУ	p	ВУ	НУ	p
<i>Hif-1a</i>	0,003 [0,001–0,006]	0,004 [0,003–0,006]	0,806	0,003 [0,002–0,003]	0,002 [0,002–0,006]	1,00
<i>Nf-kb</i>	0,005 [0,003–0,009]	0,005 [0,003–0,007]	0,916	0,006 [0,004–0,008]	0,002 [0,002–0,003]	0,117
<i>Vegf</i>	0,041 [0,018–0,060]	0,029 [0,025–0,040]	0,464	0,054 [0,034–0,069]	0,016 [0,014–0,022]	0,028

Примечание: ВУ – крысы с высокой устойчивостью к гипоксии; НУ – крысы с низкой устойчивостью к гипоксии.

регистрировалось больше клеток и среди них – воспалительных: гистиоцитов и макрофагов, что сочеталось с более высоким количеством пролиферирующих Ki-67-положительных клеток и уровнем экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (*Vegf*).

**Заключение**

Воспалительный процесс, развивающийся в ране на 7-е сутки, сопровождается гипоксией вследствие нарушения тока крови в сосудах микроциркуляторного русла, обусловленного медиаторами воспаления и провоспалительными цитокинами – ФНОα и ИЛ-1β и хемокинами [3]. Вследствие высокой метаболической активности клеток в очаге воспаления гипоксия усугубляется. По данным литературы, гипоксическая среда в очаге воспаления способствует активации *Hif* и экспрессии зависимых генов, в частности *Vegf*. Однако различий в экспрессии *Hif* и связанного с ним нуклеарного фактора *Nf-kB* мы не обнаружили как в интактной коже, так и на 7-е сутки раневого процесса. Отсутствие различий в экспрессии этих генов, очевидно связано с тем, что ткани кожи являются высокоустойчивыми к гипоксии [6]. Экспрессия *Hif*-зависимого гена *Vegf* на 7-е сутки раневого процесса была выше у высокоустойчивых к гипоксии животных, что наряду с высокой клеточностью грануляционной ткани раны и содержанием пролиферирующих Ki-67-положительных клеток свидетельствует о более выраженных репаративных процессах у высокоустойчивых к гипоксии крыс.

**Список источников / References**

1. Андреев А.А., Ульянов И.А., Торгун П.М., Глухов А.А., Алексеева Н.Т. Кариометрические показатели фибробластов кожи в ранние сроки заживления ран. Журнал анатомии и гистологии 2021;10(1):92–6. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-1-92-96  
 Andreev AA, Ulyanov IA, Torgun PM, Glukhov AA, Alexeeva NT. Karyometric Parameters of Skin Fibroblasts in the Early Stages of Wound Healing. Journal of Anatomy and Histopathology.

2021;10(1):92-96. (In Russ.) doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-1-92-96

2. Гавриленко А.В., Павлова О.В., Вахрагьян П.Е. Использование фибробластов и кератиноцитов в комплексном лечении венозных трофических язв. Хирургия. Журнал им. Пирогова Н.И. 2008;10:25–8.  
 Gavrilenko AV, Pavlova OV, Vachratyan PE. The Use of Fibroblasts and Ceratinocytes in Complex Treatment of Venous Trophic Ulcers. Pirogov Russian Journal Of Surgery. 2008;10:25–8. (In Russ.)

3. Джалилова Д.Ш., Косырева А.М., Диатроптов М.Е., Макарова М.А., Макарова О.В. Морфология печени и легких и фагоцитарная активность клеток периферической крови при системной воспалительной реакции у самцов крыс с разной устойчивостью к гипоксии. 2019;1:47–55. doi: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-47-55  
 Dzhhalilova DSh, Kosyreva AM, Diatroptov ME, Makarova MA, Makarova OV. Liver and Lung Morphology and Phagocytic Activity of Peripheral Blood Cells during Systemic Inflammatory Responce in Male Rats with Different Resistance to Hypoxia. Clinical and Experimental Morphology. 2019;29(1):47–55. (In Russ.) doi: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-47-55

4. Джалилова Д.Ш., Макарова О.В. Устойчивость к гипоксии и системный воспалительный ответ. М.: Группа МДВ, 2022.  
 Dzhhalilova DSh, Makarova OV. Ustoichivost' k gipoksii i sistemnyi vospalitel'nyi otvet. Moscow: Gruppya MDV, 2022. (In Russ.)

5. Кудыкин М.Н., Измайлов С.Г., Бесчастнов В.В., Клецкин А.Э., и др. Комплексное лечение трофических язв. Флебология. 2008;3:16–20. EDN: PDTEET  
 Kudykin MN, Izmailov SG, Beschastnov VV, Kletskin AE, Mukhin AS, et al. Combined Treatment of Trophic Ulcers. Flebologiya. 2008;3:16–20. (In Russ.)

6. Пономаренко Е.А., Диатроптова М.А., Мхитаров В.А., Золотова Н.А., Михайлова Л.П., Артемьева К.А., и др. Биохимическая и молекулярно-биологическая характеристика культуры дермальных фибробластов крыс при гипоксии. Морфологические ведомости. 2022;30(4):60–6. doi: 10.20340/mv-mn.2022.30(4).720  
 Ponomarenko EA, Diatroptova MA, Mkhitarov VA, N.A. Zolotova, Mikhailova LP, Artem'eva KA, et al. Biochemical And Molecular Biological Characterization of Rat's Dermal Fibroblast Culture in Hypoxia. Morfologičeskie vedomosti.

- 2022 Dec 14;30(4):60–6. (In Russ.) doi: 10.20340/mv-mn.2022.30(4).720
7. Шмакова Т.В., Кананыхина Е.Ю., Большакова Г.Б. Клеточные механизмы безрубцового заживления кожи млекопитающих. 2019;8(2):5–11. doi: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11  
Shmakova TV, Kananykhina EYu, Bol'shakova GB. Cellular mechanisms of scarless wound healing in mammals. *Kliničeskā i ěksperimentalnā morfologiā*. 2019 Jan 1;8(2):5–11. (In Russ.) doi: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11
  8. Bonifant H, Holloway S. A review of the effects of ageing on skin integrity and wound healing. *British Journal of Community Nursing*. 2019 Mar;24(3):28–33. doi: 10.12968/bjcn.2019.24.Sup3.S28
  9. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *The Journal of Physiology*. 2020 Oct 15;599(1):23–37. doi: 10.1113/JP280572
  10. Pham K, Parikh K, Heinrich EC. Hypoxia and Inflammation: Insights From High-Altitude Physiology. *Frontiers in Physiology*. 2021 May 26;12. doi: 10.3389/fphys.2021.676782
  11. Stothers CL, Luan L, Fensterheim BA, Bohannon JK. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  regulation of myeloid cells. *Journal of Molecular Medicine*. 2018 Nov 1;96(12):1293–306. doi: 10.1007/s00109-018-1710-1
  12. Semenza GL. Oxygen Sensing, Hypoxia-Inducible Factors, and Disease Pathophysiology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014 Jan 24;9(1):47–71. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720

#### Информация об авторах

✉ Диатроптова Марина Анатольевна – научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского; ул. Цурюпы, 3, Москва, 117418, Россия; diatrop@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8369>

Мхитаров Владимир Аршакович – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского; mkhitarov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4427-1991>

Пономаренко Елена Алексеевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского; ponomarenkoea75@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9672-7145>

Золотова Наталья Александровна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского; natashazltv@gmail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0119-9889>

Рябинина Ольга Михайловна – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского; phlint-grant@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2309-5324>

Макарова Ольга Васильевна – д-р. мед. наук, профессор, зав. лабораторией иммуноморфологии воспаления Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского; makarov.olga2013@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8581-107X>

#### Information about the authors

✉ Marina A. Diatropova – researcher of the Laboratory of Immunomorphology of Inflammation of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery; ul. Tsurupy, 3, Moscow, 117418, Russia;

diatrop@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8369>

Vladimir A. Mkhitarov – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the Laboratory of Immunomorphology of Inflammation of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery;

mkhitarov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4427-1991>

Elena A. Ponomarenko – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the Laboratory of Immunomorphology of Inflammation of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery;

ponomarenkoea75@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9672-7145>

Natal'ya A. Zolotova – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the Laboratory of Immunomorphology of Inflammation of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery;

natashazltv@gmail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0119-9889>

Ol'ga M. Ryabinina – Cand. Sci. (Biol.), researcher of the Laboratory of Immunomorphology of Inflammation of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery;

phlint-grant@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2309-5324>

Ol'ga V. Makarova – Doct. Sci. (Med.), professor, Head of the Laboratory of Immunomorphology of Inflammation of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery;

makarov.olga2013@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8581-107X>