

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.379-008.64-06::616.5-002.3-06:612.017.1

Ю. С. Винник, А. Б. Салмина, О. В. Теплякова, А. И. Дробушевская, Н. А. Малиновская, Е. А. Пожиленкова, А. В. Моргун, А. Г. Гитлина

ДИНАМИКА ЛОКАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ КОННЕКСИНА-43 И РЕЦЕПТОРОВ ОСНОВНОГО ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. Ю. С. Винник), кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии и НИИ молекулярной медицины и патобиохимии (зав. — проф. А. Б. Салмина), ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Ключевые слова: инфекции кожи и мягких тканей, раневой процесс, сахарный диабет 2-го типа, коннексин 43, рецептор основного фактора роста фибробластов, озонотерапия

Введение. Несмотря на широкое распространение высоких технологий в современной хирургии, проблема хирургической инфекции относится к числу приоритетных [1, 6, 25]. Больные с сахарным диабетом (СД) 2-го типа представляют группу особого риска возникновения хирургической инфекции из-за сопутствующего иммунодефицита, глубоких нарушений микроциркуляции и нейротрофики [11, 26]. Летальность при развитии тяжёлых некротических форм инфекции мягких тканей колеблется от 6 до 76% [5, 11, 15].

В хирургическом стационаре больные с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне СД 2-го типа в результате хронизации течения раневого процесса, персистенции вирулентных штаммов микроорганизмов являются потенциальным источником возникновения и распространения внутрибольничной инфекции, которая значительно снижает качество оказания медицинской помощи и существенно влияет на уровень материальных затрат [2, 22, 23].

Заживление ран представляет собой динамический процесс, который возникает в ответ на повреждение, включает механизмы гемостаза, воспаления, клеточной пролиферации, ремоделирования и координируется взаимодействием факторов роста и клеточных популяций фибробластов, эпителиальных и эндотелиальных клеток [3, 12, 16]. Семейство факторов роста фибробластов у человека в настоящее время насчитывает 23 полипептида, которые продуцируются кератиноцитами, фибробластами, хондроцитами, эндотелиальными, гладкомышечными, тучными клетками и в постэмбриональном периоде играют ключевую роль в регуляции процессов репаративной регенерации [9].

К числу наиболее важных проангиогенных медиаторов, определяющих формирование новых сосудов, митогенное действие на фибробласты, сосудистые эндотелиальные клетки и кератиноциты, а также эпидермальную регенерацию, относят фактор роста фибробластов-2 или основной фактор роста фибробластов (оФРФ) [27]. Механизмом ангиогенного действия оФРФ является стимуляция секреции протеаз, которые разрушают базальную мембрану сосудов и обеспечивают миграцию клеток эндотелия в

Сведения об авторах:

Винник Юрий Семёнович (e-mail: yuvinnik@yandex.ru), Салмина Алла Борисовна (e-mail: allasalmina@mail.ru), Теплякова Ольга Валериевна (e-mail: teplyakova-olga@yandex.ru), Дробушевская Анна Ивановна (e-mail: annushkadoc@mail.ru), Малиновская Наталья Александровна (e-mail: konsuelo81@mail.ru), Пожиленкова Елена Анатольевна (e-mail: pozhilenkova@yandex.ru), Моргун Андрей Васильевич (e-mail: 441682@mail.ru), Гитлина Алла Георгиевна (e-mail: sur-com@yandex.ru), Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

окружающий матрикс с последующим формированием новых сосудов. оФРФ также активирует синтез матриксных макромолекул, в частности, дермальных гликозаминогликанов и ингибирует синтез коллагеназы-1 в кератиноцитах. Синтез оФРФ при повреждении кожи в основном осуществляется эндотелиоцитами и фибробластами [7]. Эффективность клеточного ответа на продукцию оФРФ во многом определяется состоянием экспрессии рецепторов этого медиатора (оФРФР), что объясняет неудовлетворительные результаты заживления ран на фоне повышенного содержания полипептида в плазме крови [14, 18].

Помимо ростовых факторов, важная роль в регуляции процессов репаративной регенерации в последние годы отводится белкам межклеточных контактов — коннексинам, которые входят в состав каналов, соединяющих между собой клетки (коннексонов), и участвуют в межклеточном трансфере ионов и низкомолекулярных соединений. Доказана роль коннексинов в регуляции дифференцировки, пролиферации, миграции клеток, в том числе в процессе повреждения и восстановления тканей [10]. В последние годы установлено, что нарушение экспрессии коннексинов ассоциировано с риском развития таких осложнений СД, как дислипидемия и атеросклероз, артериальная гипертензия, аритмия, нефро- и ретинопатия. Основное значение в генезе микроциркуляторных нарушений при СД, согласно литературным сведениям, имеет коннексин-43 (С-43), при этом негативную роль в процессах заживления ран играет как снижение, так и увеличение экспрессии этого белка [17, 19, 28].

С позиции вышеизложенного, представляется перспективным рассмотрение оФРФР, а также С-43 в качестве молекул-мишеней фармакологической коррекции раневого процесса на фоне СД 2-го типа.

Цель исследования — изучение динамики локальной экспрессии оФРФР, С-43 у больных с СД 2-го типа на фоне оптимизации лечения инфекционных заболеваний мягких тканей посредством комбинированного использования методик аутогемотерапии с озоном и наружной обработки ран озонотоксической смесью.

Материал и методы. Работа выполнена на клинической базе кафедры общей хирургии нашего университета в Правобережном гнойно-септическом центре г.Красноярска в период с 2010 по 2012 г. В соответствии с целью исследования все пациенты были разделены на 4 группы. 1-ю группу (клинического контроля) составили 20 пациентов без СД, госпитализированных в клинику для плановой операции грыжесечения по поводу вправимых, нерезидивных паховых или паховых грыж. Во 2-ю, 3-ю и 4-ю группы включены по 20 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и

мягких тканей на фоне СД 2-го типа. Пациенты 2-й группы получали традиционное базисное лечение, которое включало вскрытие гнойников (хирургическую обработку ран), некрэктомию с последующей местной терапией с учётом стадии раневого процесса. В фазе воспаления для санации ран использовали водные растворы перекиси водорода (3%), повидон-йода (10%), хлоргексидина (0,02%). На стадии воспаления перевязки завершали нанесением отечественной трёхкомпонентной мази на гидрофильной основе, содержащей офлоксацин, метилурацил и лидокаин. При достижении стадии регенерации местно использовали 5% актовегиновую мазь.

Системная антибактериальная терапия у всех больных с инфекциями кожи и мягких тканей на фоне СД 2-го типа предусматривала стартовое назначение цефалоспоринов третьего — четвёртого поколения в комплексе с антианаэробным препаратом (метронидазолом) с последующим учётом результатов антибиотикограммы. У всех пациентов проводили коррекцию гипергликемии в соответствии с назначениями эндокринолога.

Пациентам 3-й группы дополнительно к схеме базисного лечения в фазе воспаления после санации раны растворами антисептиков выполняли обработку ран озонотоксической смесью с концентрацией 60 мг/л в течение 25–30 мин в специальных замкнутых контурных пластиковых камерах, обеспечивающих проточную циркуляцию газовой смеси. Как и во 2-й группе, перевязки ран в стадии воспаления завершали аппликацией офлоксацинсодержащей мази. В фазе регенерации уменьшали концентрацию медицинского озона при местном лечении (до 15–20 мг/л), перевязки завершали нанесением 5% актовегиновой мази.

В 4-й группе локальную озонотерапию комбинировали с системным воздействием (аутогемотерапией с озоном) на фоне базисного лечения. Для аутогемотерапии осуществляли забор 100 мл венозной крови пациента при помощи роторного перистальтического насоса «Исток-2» (ООО НПП «Исток», г.Воронеж) со скоростью 10 мл/мин в специальный пластиковый контейнер (НПП «Эконика», г.Одесса), содержащий 50 мл изотонического раствора натрия хлорида и 5 ЕД гепарина. После забора через дополнительный порт в контейнер вводили 100 мл озонотоксической газовой смеси с концентрацией озона 10 мг/л. В течение 5 мин тщательно перемешивали содержимое контейнера, затем при помощи реверса насоса возвращали кровь в вену пациента. Дозировка однократно вводимого озона составила 1 мг. Сеансы (7–9) аутогемотерапии осуществляли с 1-х суток послеоперационного периода через день.

В качестве генератора медицинского озона использовали озонотерапевтическую установку УОТА-60-01 (ООО «Медозон», Москва). Выбор дозировки, способа и кратности введения озона осуществляли в соответствии с рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения РФ (2001), и декларацией Международной ассоциации озонотерапевтов (г.Мадрид, 2010).

Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов, наличию сопутствующих заболеваний, тяжести течения СД (2-я — 4-я группы). Согласно анатомической классификации, у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей наблюдался второй уровень поражения [1] (табл. 1).

Общая исходная площадь ран (после вскрытия гнойников, хирургической обработки ран) у пациентов 2-й группы составила в среднем $(13,02 \pm 0,8)$ см², 3-й — $(15,39 \pm 1,2)$ см²,

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от характера и локализации инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей

Нозология	Группа, количество пациентов					
	2-я		3-я		4-я	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Абсцесс (предплечья, голени)	3	15	4	20	5	25
Карбункул задней поверхности грудной клетки	2	10	—	—	—	—
Флегмона (плеча, кисти, бедра)	6	30	7	35	7	35
Бурсит (локтевой, препателлярный)	2	10	1	5	—	—
Рожистое воспаление, флегмонозно-некротическая форма (предплечья, голени, стопы)	4	20	6	30	5	25
Посттравматические гнойно-некротические раны	3	15	2	10	3	15
Всего	20	100	20	100	20	100

4-й — $(15,07 \pm 0,7)$ см². Объективный контроль эффективности лечения помимо рутинных методов планиметрического и бактериологического анализа, включал иммуногистохимическое исследование.

У пациентов 2-й — 4-й группы при поступлении (интраоперационно), а также при достижении фазы регенерации (на 8–12-е сутки) осуществляли биопсию края раны для иммуногистохимического анализа. Стандартный протокол определения экспрессии С-43 и оФРФР предусматривал использование первичных антител против С-43 и оФРФР соответственно, вторичных FITC- и Cy5-меченых антител производства «Abcam» (США). Результаты визуализировали при увеличении 600 на флюоресцентном микроскопе «Olympus CX-RFL-2». Количественную обработку результатов оценки экспрессии С-43 и оФРФР осуществляли с помощью программы ImageJ, Version 1.47a (National Institutes of Health, США), при этом регистрировали количество точек экспрессии С-43 и оФРФР, а также учитывали интегральную интенсивность флюоресценции (произведение площади флюоресценции и суммы значений пикселей), которую выражали в условных единицах (у.е.).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программы SPSS, версия 19.0. Проверку нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводили с использованием критериев Шапиро—Уилка. При подтверждении нормального распределения абсолютных значений переменных описательная статистика результатов исследования представлена в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ),

проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. При отсутствии нормального распределения значения средних величин отображали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (P_{25}, P_{75}), оценку значимости различий между несвязанными группами осуществляли по непараметрическому критерию Манна—Уитни, при сравнении связанных групп — с помощью рангового критерия Вилкоксона. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Нами изучена динамика клинических показателей активности раневого процесса у пациентов 2-й — 4-й группы. Отмечено, что у больных 2-й группы на фоне базисного лечения длительно сохранялся болевой синдром, присутствовали признаки перифокального воспаления, в последующем — затягивались сроки появления и заполнения ран грануляционной тканью (табл. 2).

Дополнительное включение в комплекс послеоперационных лечебных мероприятий санации ран озонкислородной газовой смесью у пациентов 3-й группы способствовало раннему купированию болей и исчезновению отёка, сокращению времени появления единичных грануляций ($p_{2,3} < 0,001$). При этом на фоне сравнительно

Таблица 2

Динамика клинических показателей активности раневого процесса у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей на фоне сахарного диабета 2-го типа ($M \pm \sigma$)

Показатели	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
Купирование болей	$8,9 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,9$	$4,0 \pm 0,3$	$p_{2,3} < 0,001, p_{2,4} < 0,001, p_{3,4} = 0,890$
Исчезновение перифокального воспаления, отёка	$9,1 \pm 1,2$	$4,6 \pm 0,7$	$4,3 \pm 1,3$	$p_{2,3} < 0,001, p_{2,4} < 0,001, p_{3,4} = 0,751$
Появление единичных грануляций	$11,2 \pm 0,9$	$5,8 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,9$	$p_{2,3} < 0,001, p_{2,4} < 0,001, p_{3,4} = 0,842,$
Появление краевой эпителизации	$14,9 \pm 1,8$	$13,8 \pm 1,5$	$9,6 \pm 1,1$	$p_{2,3} = 0,546, p_{2,4} < 0,001, p_{3,4} = 0,021$
Заполнение ран зрелой грануляционной тканью	$18,6 \pm 2,0$	$17,6 \pm 2,2$	$12,4 \pm 1,9$	$p_{2,3} = 0,682, p_{2,4} < 0,001, p_{3,4} = 0,015$

Примечание. $p_{2,3}, p_{2,4}, p_{3,4}$ — вероятность ошибки при сравнении показателей пациентов соответствующих групп.

Таблица 3

Результаты оценки экспрессии коннексина-43 и рецепторов основного фактора роста фибробластов в биоптатах краёв ран пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей на фоне сахарного диабета

Показатель	Группа, номер забора биоптата						
	1	2,1	2,2	3,1	3,2	4,1	4,2
Количество иммунопозитивных меток С-43	327,29 (303,23; 342,08)	120,67 (81,54; 145,93)	178,52 (159,04; 212,36)	118,30 (92,17; 159,5)	196,41 (176,68; 219,43)	123,33 (105,23; 155,36)	231,50 (201,26; 346,1)
Интенсивность флюоресценции С-43-иммунопозитивного материала	0,50 (0,45; 0,55)	0,43 (0,37; 0,50)	0,65 (0,53; 0,75)	0,36 (0,33; 0,46)	0,47 (0,45; 0,68)	0,37 (0,27; 0,42)	0,49 (0,45; 0,65)
Количество иммунопозитивных меток оФРФР	346,69 (327,22; 358,17)	195,14 (149,81; 237,86)	123,30 (105,23; 141,10)	183,10 (168,41; 199,75)	240,23 (210,53; 280,30)	192,65 (171,93; 207,72)	319,45 (249,90; 348,43)
Интенсивность флюоресценции оФРФР-иммунопозитивного материала	0,68 (0,46; 0,78)	0,45 (0,39; 0,52)	0,66 (0,62; 0,74)	0,47 (0,32; 0,61)	0,48 (0,41; 0,57)	0,40 (0,34; 0,57)	0,54 (0,50; 0,67)

Примечание. В колонке 1 приведены результаты оценки экспрессии С-43 и оФРФР в биоптатах у пациентов 1-й группы (клинического контроля); в колонке 2,1, 2,2 и далее — результаты оценки экспрессии маркёров в биоптатах у пациентов 2-й и следующих групп при заборе материала интраоперационно и на 8–12-е сутки, соответственно.

быстрого достижения фазы регенерации продолжительность её до заполнения зрелой грануляционной тканью оставалась высокой, как и общие сроки подготовки ран к оперативному закрытию ($p_{2,3}=0,682$).

В 4-й группе комбинированное применение эффективного способа послеоперационной локальной санации ран, а также системной аутогемотерапии с озоном позволило достичь значимого сокращения продолжительности фаз воспаления и регенерации по сравнению с аналогичными показателями 2-й группы ($p_{2,4}<0,001$, см. табл. 2), а также существенных различий длительности фазы регенерации по сравнению с результатами лечения пациентов 3-й группы ($p_{3,4}=0,015$, см. табл. 2).

При оценке результатов иммуногистохимического анализа у всех больных на этапе некрэктомии отмечали низкие значения как абсолютного числа иммунопозитивных меток С-43, так и интенсивности флюоресценции в сравнении с аналогичными показателями у пациентов 1-й группы (табл. 3). Так, среднее количество С-43-иммунопозитивного материала в биоптатах краёв ран больных при поступлении было в 2,7 раза меньше, чем в биоптатах неповреждённой кожи ($p<0,001$). Локальная экспрессия оФРФР у больных с СД при поступлении была подавлена, в среднем, в 1,8 раза по количеству иммунопозитивных меток и в 1,5–1,7 раза по интенсивности флюоресценции ($p<0,001$, см. табл. 3).

На фоне проведения комплексной базисной терапии к 12-м суткам послеоперационного периода у пациентов 2-й группы отмечено дальнейшее подавление экспрессии оФРФР (в 2,8 раза по сравнению с условно нормальным значением и в 1,6 раза по сравнению с исходным числом) с одновременным увеличением интенсивности флюоресценции маркёра (см. табл. 3). Параллельно снижению числа меток оФРФР в клетках, экспрессирующих этот белок, значимо (в 1,5 раза, $p<0,001$) увеличилось число меток С-43, интенсивность флюоресценции которого превышала условно нормальное значение ($p=0,016$, см. табл. 3).

Это позволяет предположить, что в условиях имеющего место на фоне СД типа нарушения локальной экспрессии оФРФР одним из компенсаторных механизмов репаративной регенерации может являться интенсификация процессов межклеточного обмена с участием коннексинов. Функциональные связи между С-43 и оФРФР-опосредованными механизмами сигнальной трансдукции по аналогии с существующими в клетках других тканей [13, 21, 24] могут иметь важное значение для локального контроля процесса репарации.

В 3-й группе дополнительное использование озонкислородной газовой смеси для локальной санации раны способствовало сокращению длительности фазы воспаления и увеличению числа иммунопозитивных меток оФРФР и С-43 в биоптатах к 12-м суткам послеоперационного периода в 1,3 и 1,7 раза соответственно ($p<0,001$, см. табл. 3). Это количество оставалось значимо меньше условно нормальных значений экспрессии оФРФР и С-43,

хотя интенсивность флюоресценции С-43 в биоптатах у больных 3-й группы в эти сроки нормализовалась.

У пациентов 4-й группы применение в комплексе лечебных мероприятий послеоперационного периода аутогемотерапии с озоном позволило клинически достичь существенного сокращения продолжительности как фазы воспаления, так и регенерации, в связи с чем повторная биопсия ран у пациентов этой группы была выполнена, в среднем, на 8–9-е сутки в отличие от больных 2-й и 3-й группы. По результатам иммуногистохимического анализа уже в эти сроки в биоптатах наблюдалось увеличение количества С-43-иммунопозитивных меток и оФРФР в 1,9 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,001$), при этом количественные показатели экспрессии последнего маркера в наибольшей степени приблизились к условно нормальному уровню ($p = 0,03$). Увеличение количества иммунопозитивных меток сопровождалось нормализацией интенсивности флюоресценции как С-43, так и оФРФР ($p = 1,000$ и $p = 0,231$ соответственно по сравнению с аналогичными значениями показателей у пациентов 1-й группы).

Выводы. 1. Одним из наиболее резистентных к мероприятиям традиционного комплексного лечения гнойных ран на фоне СД механизмов регуляции репаративной регенерации является экспрессия оФРФР, которая, характеризуясь исходно низким значением, у больных 2-й группы продолжала прогрессивно уменьшаться до 12-х суток послеоперационного периода.

2. Наиболее эффективной коррекции регуляторных механизмов репаративной регенерации удалось достичь в 4-й группе пациентов, где локальное воздействие озонкислородной смесью на рану комбинировали с системной аутогемотерапией с озоном.

3. Согласно литературным сведениям [4], возможными механизмами такого влияния могут являться антикоагулянтный, антиагрегационный и прямой антигипоксический эффекты, реализация которых способствует улучшению клеточного метаболизма, а также способность низких концентраций медицинского озона регулировать системные проявления дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов.

4. Увеличение экспрессии С-43 в ране, регистрируемое на фоне проводимой комплексной терапии, вероятнее всего, отражает роль этих молекул в регуляции пролиферации клеток, при этом известно, что аномально высокая экспрессия

С-43 соответствует нарушению процессов заживления раны, в том числе на фоне СД [8, 20].

5. Изучение возможностей направленной регуляции экспрессии коннексинов и рецепторов полипептидных факторов роста представляет собой перспективное направление в фармакологической коррекции хода репаративного процесса у хирургических больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багненко С. Ф., Баткаев Э. А., Белобородов В. Б. и др. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, А. О. Жукова и др. М.: Боргес, 2009. 89 с.
2. Винник Ю. С., Пьянова О. В., Дробушевская А. И. и др. Результаты мониторинга состава возбудителей хирургической инфекции кожи и мягких тканей // Мед. академ. журн. 2010. № 5. С. 84–85.
3. Винник Ю. С., Салмина А. Б., Дробушевская А. И. и др. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран // Новости хир. 2011. № 3. С. 101–110.
4. Винник Ю. С., Салмина А. Б., Дробушевская А. И. и др. Возможности озонотерапии в коррекции молекулярных механизмов осложнённого репаративного процесса на фоне сахарного диабета // Вестн. нов. мед. технологий. 2012. № 4. С. 101–105.
5. Шагинян Г. Г., Чеканов М. Н., Штофин С. Г. Некротизирующий фасциит: ранняя диагностика и хирургическое лечение // Сибирское мед. обозрение. 2011. № 5. С. 55–59.
6. Abrahamian F. M., Talan D. A., Moran G. J. Management of skin and soft-tissue infections in the emergency department // Infect. Dis. Clin. N. Am. 2008. Vol. 22, № 1. P. 89–116.
7. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M. S. et al. Growth factors and cytokines in wound healing // Wound Rep. Reg. 2008. Vol. 16. P. 585–601.
8. Becker D. L., Thrasivoulou C., Phillips A. R. Connexins in wound healing; perspectives in diabetic patients // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1818, № 8. P. 2068–2075.
9. Beenken A., Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy // Nat. Rev. Drug. Discov. 2009. Vol. 8, № 3. P. 235–253.
10. Brandner J. M., Houdek P., Huësing B. et al. Connexins 26, 30, and 43: differences among spontaneous, chronic and accelerated human wound healing // J. Invest. Dermatol. 2004. Vol. 122, № 5. P. 1310–1320.
11. Cardoso C. R. L., Salles G. F. Macro and microvascular complications are determinants of increased infection-related mortality in Brazilian type 2 diabetes mellitus patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2007. Vol. 75, № 1. P. 51–58.
12. Demidova-Rice T. N., Hamblin M. R., Herman I. M. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care // Adv. Skin Wound Care. 2012. Vol. 25, № 7. P. 304–314.
13. Dobrowolski R., Hertig G., Lechner H. et al. Loss of connexin 43-mediated gap junctional coupling in the mesenchyme of limb buds leads to altered expression of morphogens in mice // Hum. Mol. Genet. 2009. Vol. 18, № 15. P. 2899–2911.
14. Komi-Kuramochi A., Kawano M., Oda Y. et al. Expression of fibroblast growth factors and their receptors during full-thickness skin wound healing in young and aged mice // J. Endocrinol. 2005. Vol. 186, № 2. P. 273–289.
15. Krieg A., Röhrborn A., Schulte A. et al. Necrotizing fasciitis: microbiological characteristics and predictors of postoperative outcome // Eur. J. Med. Res. 2009. Vol. 14, № 1. P. 30–36.

16. Li J., Chen J., Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing // *Clinics in Dermatology*. 2007. Vol. 25, № 1. P. 9–18.
17. Mendoza-Naranjo A., Cormie P., Serrano A.E. et al. Overexpression of the gap junction protein C-43 as found in diabetic foot ulcers can retard fibroblast migration // *Cell. Biol. Int.* 2012. Vol. 36, № 7. P. 661–667.
18. Meyer M., Müller A.K., Yang J. et al. FGF receptors 1 and 2 are key regulators of keratinocyte migration in vitro and in wounded skin // *J. Cell. Sci.* 2012. Vol. 125, № 23. P. 5690–5701.
19. Mori R., Power K.T., Wang C.M. Acute downregulation of connexin 43 at wound sites leads to a reduced inflammatory response, enhanced keratinocyte proliferation and wound fibroblast migration // *J. Cell. Sci.* 2006. Vol. 119, № 24. P. 5193–5203.
20. Nakano Y., Oyamada M., Dai P. et al. Connexin 43 knockdown accelerates wound healing but inhibits mesenchymal transition after corneal endothelial injury in vivo // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. Vol. 49, № 1. P. 93–104.
21. Niger C., Hebert C., Stains J.P. Interaction of connexin 43 and protein kinase C-delta during FGF2 signaling // *BMC Biochem.* 2010. Vol. 11, № 14. P. 1–12.
22. Peleg A.Y., Weerathna T., McCarthy J.S., Davis T.M. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. Vol. 23, № 1. P. 3–13.
23. Richard J.-L., Lavigne J.-P., Got I. et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study // *Diabetes Metabolism*. 2011. Vol. 37, № 3. P. 208–215.
24. Sakurai T., Tsuchida M., Lampe P.D., Murakami M. Cardiomyocyte FGF signaling is required for C-43 phosphorylation and cardiac gap junction maintenance // *Exp. Cell Res.* 2013. Vol. 319, № 14. P. 2152–2165.
25. Sreeramoju P., Porbandarwalla N.S., Arango J. et al. Recurrent skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* requiring operative debridement // *Am. J. Surg.* 2011. Vol. 201, № 2. P. 216–220.
26. Suaya J.A., Eisenberg D.F., Fang C., Miller L.G. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0–64 years with and without diabetes in the U.S. // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 4. P. 1–8.
27. Takayama M., Kuramoto Y., Okuyama R. et al. The exudate of pressure ulcers contains a substantial amount of vascular endothelial growth factor // *Tohoku J. Exp. Med.* 2010. Vol. 221, № 4. P. 315–319.
28. Wang C.M., Lincoln J., Cook J.E., Becker D.L. Abnormal connexin expression underlies delayed wound healing in diabetic skin // *Diabetes*. 2007. Vol. 56, № 11. P. 2809–2817.

Поступила в редакцию 14.03.2014 г.

Yu. S. Vinnik, A. B. Salmina, O. V. Teplyakova,
A. I. Drobusheskaya, N. A. Malinovskaya,
E. A. Pozhilenkova, A. V. Morgun, A. G. Gitlina

**DYNAMICS OF LOCAL EXPRESSION
OF CONNEXIN-43 AND BASIC FIBROBLAST
GROWTH FACTOR RECEPTORS IN PATIENTS
WITH SKIN AND SOFT-TISSUE INFECTIONS
AGAINST THE BACKGROUND OF DIABETES
MELLITUS TYPE II**

Krasnoyarskiy State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetskiy

Clinical results of wound healing dynamics were studied in 60 patients with soft-tissue infection against the background of diabetes mellitus type II. At the same time the study considered indices of intercellular contacts protein tissue expression such as connexin 43(Cx43) and basic fibroblast growth factor receptors (bFGFR). The basic therapy of biopsy material of wound borders was applied. The reduction of bFGFR expression and the minor growth of Cx43 expression were observed. The pain syndrome proceeded for a long time and there were signs of perifocal inflammation, retard wound healing with granulation tissue. The application of combined method of ozone therapy which included autohemotherapy with ozone and an external management of wound by ozone-oxygen mixture facilitated to considerable shortening of inflammatory phase and regeneration. It was associated with increased Cx43 expression (in 1,9 times) in comparison with initial level and bFGFR was enlarged in 1,7 times to eighth day of postoperative period.

Key words: *skin and soft-tissue infections, wound management, diabetes mellitus type II, connexin 43, basic fibroblast growth factor receptor, ozone therapy*